

На правах рукописи

ЛИСКОВСКИЙ
Олег Владиславович

**Клинико-генетические исследования
больных алкоголизмом**

(Попытка фармакогенетического подхода к лечению)

14.00.18 — психиатрия

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре психиатрии (зав. кафедрой — профессор **Т. Т. Сорокина**) Минского ордена Трудового Красного Знамени государственного медицинского института (ректор — заслуженный деятель науки БССР, профессор **А. А. Ключарев**).

Научный руководитель — доктор медицинских наук, профессор **Т. Т. Сорокина**.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук **Х. Я. Вяре**,
кандидат медицинских наук, доцент **В. И. Полтавец**.

Ведущее учреждение — Всесоюзный ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт общей и судебной психиатрии им. В. П. Сербского.

Защита диссертации состоится 21 декабря 1981 г. в 15.00 часов на заседании специализированного совета (К 069.02.06) при Тартуском государственном университете (ЭССР, Тарту, Юликооли, 18).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тартуского государственного университета.

Автореферат разослан «...» 1981 года.

Ученый секретарь
специализированного совета,
канд. мед. наук, доцент

Л. С. МЕХИЛАНЕ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Алкоголизм является важнейшей социально-биологической проблемой. Непрекращающийся рост заболеваемости во всех странах мира, большие общественно-экономические и медицинские последствия пьянства и алкоголизма указывают на необходимость мультифакторных исследований в этой области (Б.Д.Петраков, 1972; ВОЗ, 1975, 1976; Ю.П.Лисицын, Н.Я.Копыт, 1978).

Несмотря на значительные успехи в изучении клинических закономерностей формирования, темпа развития и течения алкоголизма (Г.В.Морозов, А.К.Качаев, 1971; А.А.Портнов, И.Н.Пятницкая, 1971; И.В.Стрельчук, 1973; В.М.Банщиков, Ц.П.Короленко, 1973; Н.Н.Иванец, А.Л.Игонин, 1976; И.Г.Ураков, В.В.Куликов, 1977; В.А.Гурьева, В.Я.Гиндикин, 1980 и др.), многие аспекты заболевания остаются недостаточно разработанными. Это прежде всего касается этиологии и патогенеза алкоголизма (Э.Ю.Кару, 1963, 1970; Г.В.Морозов, 1976; Ю.М.Саарма, Х.Я.Вяре, 1976; И.А.Сытинский, 1980). В последние годы появились перспективные концепции, основанные на данных о важной роли нарушения обмена биогенных аминов в патогенезе заболевания и намечились пути патогенетической терапии (И.П.Авохина, 1974-1981; Walsh, 1973 и др.).

В то же время недостаточное внимание к индивидуальным, во многом наследственно обусловленным, особенностям организма в происхождении и патогенезе болезни определяет малую дифференцированность, недостаточную конкретизацию профилактических и терапевтических мероприятий, что в конечном итоге снижает эффективность лечения алкоголизма.

Одним из путей познания индивидуальной подверженности к алкоголизму является изучение лиц с наследственной отягощенностью этим заболеванием (Ф.Е.Рыбаков, 1971; А.А.Портнов, И.Н.Пятницкая, 1971; С.З.Пашенков, 1973, 1977; E. Bleuler, 1920; Jellinek, 1960; Godwin, 1975). В процессе исследований был установлен факт повышенного риска возникновения заболевания для членов семей больных алкоголизмом, отмечены отличия в клинической картине и течении болезни у лиц с семейным отягощением. Но как показывает практика, только одни клинические и клинико-генеалогические методы исследования, в силу своих ограниченных разрешающих способностей,

оказались недостаточными для выяснения наследственных и средовых факторов в происхождении алкоголизма. В связи с этим представляется важным изучение генетических характеристик больных алкоголизмом, выявление значимых клинико-генетических зависимостей. Предстоит также большая работа по выяснению результатов взаимодействия конкретных факторов среды с разными генотипами (Н.П.Бочков, 1978).

Согласно современным представлениям (Харрис, 1978; С.А.Нейфах, 1974; Н.П.Бочков, 1975, 1978), в основе конституциональных и индивидуальных биотипологических особенностей человека лежит наследственный биохимический полиморфизм, создающий предрасположение к ряду широко распространенных мультифакториальных заболеваний, в число которых входит и алкоголизм (Cloninger, 1978; Schuckit, Rauser, 1979). С помощью анализа систем наследственного биохимического полиморфизма генотипическая конституция больных алкоголизмом не изучалась. Вместе с тем, без знания генетических особенностей трудно в полной мере удовлетворить запросы практического здравоохранения по разработке критериев идентификации отдельных лиц и групп населения с высоким риском заболевания, а также больных алкоголизмом, наилучшим образом поддающихся лечению и резистентных к нему.

Представляется актуальным включение в спектр диагностических приемов генетических показателей, это позволит расширить наши возможности по прогнозированию заболевания и будет способствовать индивидуализации медико-социальных воздействий.

Отсутствие комплексных работ такого плана, заманчивые диагностические и терапевтические перспективы, побудили нас предпринять настоящее исследование.

Цель и задачи исследования

Основной целью работы явилось изучение генетической конституции больных алкоголизмом в сопоставлении с клиническими особенностями заболевания. При этом особое внимание уделялось семейному алкоголизму, в возникновении которого значительную роль играют наследственные факторы. В рамках поставленной задачи решались следующие конкретные вопросы:

1. Уточнить распространенность семейных форм алкоголизма; изучить в сравнительном аспекте клиническую картину, а также течение болезни у лиц с семейной отягощенностью алкоголизмом и без нее.

2. Выяснить частоту некоторых генетических маркеров (вариантов ацетилирования, типов гаптоглобина, чувствительности к фенилтиокарбамиду (ФТК), групп крови АВО среди больных с семейным, несемейным, психотическим алкоголизмом и в контрольной популяции здоровых.

3. Провести корреляции между генетическими показателями и клиническими параметрами заболевания.

4. Провести статистический анализ для выявления наиболее вероятного сочетания наследственных признаков, предрасполагающих к развитию алкоголизма.

5. Использовать полученные данные по генетическим особенностям процессов ацетилирования для лечения группы больных ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО).

Научная новизна

Впервые изучалась генотипическая конституция больных алкоголизмом с помощью анализа комплекса систем наследственного биохимического полиморфизма (ацетилтрансфераза, группы крови АВО, чувствительность к ФТК, гаптоглобин). При этом полиморфизм по ацетилтрансферазе и гаптоглобину у больных алкоголизмом ранее вообще не изучался. Впервые исследовано распределение наследственных типов ацетилирования у здоровых мужчин минской популяции, что способствует уточнению их геногеографии. Проведены корреляции между генетическими показателями и клиническими характеристиками заболевания. Показана прогностическая ценность некоторых генетических признаков и их сочетаний для отдельных групп больных алкоголизмом. Выявлена гетерогенность алкоголизма по изученным генетическим маркерам. На основе полученных фармакогенетических данных (типы ацетилирования), с учетом современных концепций патогенеза алкоголизма, осуществлено лечение группы больных ИМАО, под контролем активности моноаминоксидазы (МАО).

Практическая значимость исследования

Полученные данные о генетической конституции больных алкоголизмом могут быть использованы для научно обоснованных рекомендаций по медико-генетическому консультированию, ранней диагностике и проведению профилактических мероприятий.

Проведенный учет фармакогенетических данных при лечении больных ИМАО и полученный положительный эффект открывают перспективы генетически адекватной, дифференцированной терапии.

Анализ систем биохимического полиморфизма, проведенный в сопоставлении с особенностями клиники и течения алкоголизма в изучаемых группах больных, способствует расширению представлений о некоторых клинико-патогенетических закономерностях алкоголизма, а также позволяет индивидуализировать лечебные мероприятия.

Внедрение в практику: подготовлено справочное письмо "Об использовании генетических маркеров для улучшения диагностики и профилактики алкоголизма"; разработаны и внедрены в практику ряда наркологических учреждений республики метод лечения больных алкоголизмом ИМАО и карта-опросник большого алкоголизмом, способствующая сбору более полной информации о болезни, стандартизации данных алкогольного анамнеза и повышению надежности клинико-биологических исследований.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 202 страницах машинописного текста (собственно текст - 103 страницы) и состоит из введения, шести глав, выводов и указателя литературы.

Работа иллюстрирована 3 рисунками и 78 таблицами. Список литературы включает 353 работы отечественных (179) и зарубежных (174) авторов.

Публикация результатов исследования

По материалам работы опубликовано 15 статей, список которых приводится в конце автореферата.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на клинических конференциях Республиканской клинической психиатрической больницы г. Минска (1978-1979 гг.), шестой научной конференции невропатологов и психиатров Литовской ССР (Каунас, октябрь 1979 г.); заседании научного общества невропатологов и психиатров г. Минска и Минской области (ноябрь 1979 г.); научно-практической конференции "Актуальные проблемы психиатрии", посвященной 60-летию Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ БССР (декабрь 1979 г.); Всесоюзном симпозиуме по биохимии алкоголизма (Гродно, сентябрь-октябрь 1980 г.); 2-ом съезде невропатологов и психиатров Белоруссии (Минск, октябрь 1980 г.); совместном заседании кафедры психиатрии ТГУ, лаборатории психофармакологии НИИ общей и молекулярной патологии ТГУ и врачей Республиканской Тартуской клинической психоневрологической больницы Эстонской ССР, Тарту (сентябрь 1981 г.)

Клиническими и клинико-генетическими методами исследовано 1117 мужчин, страдающих хроническим алкоголизмом. В соответствии с поставленными задачами выявлена группа лиц с семейной отягощенностью алкоголизмом (189 человек), у которых изучены особенности клинической картины и течения болезни. Для сопоставления полученных результатов обследован 281 больной, не имеющий семейной отягощенности алкоголизмом.

В данных группах больных (470 человек), в том числе и у 119 больных, перенесших алкогольные психозы, было проведено исследование генетических маркеров. Изучен наследственный полиморфизм по ацетилтрансферазе, системе крови АВО, гаптоглобину, чувствительности к ФТК.

С учетом полученных данных (наследственные типы ацетилирования), под контролем активности МАО проведено лечение ИМАО 40 больным, которые в дальнейшем были подвергнуты клинико-катамнестическому анализу.

При проведении генетических исследований больных алкоголизмом контролем служили результаты обследования 488 практически здоровых лиц (военнослужащих и доноров института переливания крови).

Репрезентативность исследований определялась следующим. Все обследованные (больные алкоголизмом и здоровые) являлись жителями г. Минска и Минской области, были однородными по полу (мужчины), близкими по возрастному составу и не болели в прошлом психически или тяжелыми соматическими заболеваниями. Все больные находились на стационарном лечении в наркологическом отделении Республиканской клинической психиатрической больницы г. Минска в 1976-1979 гг.

Динамика основных проявлений болезни определялась по специально разработанной карте-опроснику, которая адекватно отражала развитие алкоголизма. Клиническая оценка симптомов, синдромов, стадий алкоголизма производилась в соответствии с рекомендациями глоссерия по алкоголизму и алкогольным психозам (под редакцией А.К. Качаева с соавт., 1976).

В популяции больных существенно преобладали больные со II стадией алкоголизма (84,3% в неотягощенной и 88,3% в отягощенной семейным алкоголизмом группах).

В соответствии с возрастной характеристикой изученные больные распределились следующим образом: до 20 лет - 5 человек; 21-25 лет - 28 человека; 26-30 лет - 74 человека; 31-40 лет - 199 человек; 41-50 лет - 131 человек; свыше 50 лет - 38 человек.

Наследственный полиморфизм по ацетилтрансферазе изучен у 332 больных и 110 лиц контрольной группы путем определения содержания в суточной моче активной фракции изониазида (ГИНК). Применялась методика Wollenberg (1952) в модификации Л.И.Гребенника (1961).

Наследственные варианты гаптоглобина плазмы крови определялись методом электрофореза в крахмальном геле (методика Kristijansson, 1961, 1962 в модификации Osterhoff, 1964). Были подвергнуты исследованию 251 больной и 104 здоровых.

Группа крови системы АВО оценивались методом стандартных гем-агглютинирующих сывороток в реакции на плоскости (М.А.Умнова, М.Р.Москвина, 1973). Обследовано 428 больных и 150 здоровых.

Чувствительность к ФТК изучена у 172 больных. Исследование проводилось по методике Harris et Kalmus (1949). Контролем служили популяционные исследования И.И.Саливон, Л.И.Тегакко, А.И.Микулича (1976), проведенные на белорусской популяции.

Активность МАО в сыворотке крови определена у 29 больных по методике А.И.Балаклеевского (1976).

Результаты генетических исследований оценивались в сопоставлении с клиническими параметрами заболевания: длительность употребления и злоупотребления алкоголем, стадия алкоголизма, скорость перехода от начала употребления спиртного к злоупотреблению, сроки формирования абстинентного синдрома и его длительность, психотический и непсихотический варианты алкоголизма, семейные и несемейные его формы.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке. Применялись методы альтернативного варьирования, критерий соответствия χ^2 Пирсона, анализ вариационных рядов с использованием критерия Стьюдента. С целью определения наиболее информативных генетических признаков для выявления группы лиц, предрасположенных к развитию алкоголизма, использован матричный метод корреляционного анализа (В.С.Кончак с соавт., 1972).

1. Клиническое исследование лиц с семейной отягощенностью алкоголизмом

При клинико-эпидемиологическом изучении популяции больных алкоголизмом выявлена семейная отягощенность алкоголизмом у 18,8% больных, причем у 57% из них страдали алкоголизмом родственники первой степени родства. В группе больных, перенесших алкогольные психозы, семейная отягощенность алкоголизмом встречалась у 25,5% больных, т.е. достоверно чаще ($P < 0,025$), чем в группе больных непсихотическим алкоголизмом (17,6%). Число больных с семейной отягощенностью алкоголизмом несколько ниже приводимого А.К.Качаевым (1970), Г.М.Энтиным (1972), С.З.Пашенковым (1973). Расхождения, по-видимому, обусловлены причинами методического порядка. Нами учитывались только несомненные, официально зарегистрированные в медицинских документах, случаи алкоголизма. Данные о более высокой наследственной отягощенности алкоголизмом больных, перенесших алкогольные психозы, согласуются с результатами исследований других авторов (Benedetti, 1952; Кукладжиев, 1976).

Анализ возрастного состава больных показал, что в группе больных с семейной отягощенностью алкоголизмом достоверно больше лиц в возрасте до 26 лет ($P < 0,01$) по сравнению с числом больных из неотягощенных семей.

В результате исследования течения алкоголизма у больных с семейной отягощенностью по этому заболеванию и без нее было отмечено: более раннее начало пьянства, в возрасте 16-20 лет ($P < 0,05$), более быстрый (часто в течение 1-3 лет) переход от начала бытового пьянства к систематическому злоупотреблению алкоголем ($P < 0,05$) короткий (до трех лет) срок регулярной алкоголизации, необходимый для формирования абстинентного синдрома ($P < 0,001$), более позднее возникновение алкогольных психозов в ($P < 0,01$) в семейно-отягощенной группе. Злокачественный характер течения болезни у лиц с семейной отягощенностью алкоголизмом подтверждается сравнительными катамнестическими исследованиями. Для больных этой группы присущи выраженное социальное снижение, безремиссионный тип течения алкоголизма или преобладание коротких ремиссий, несмотря на применение современных методов лечения и реабилитации ($P < 0,025$), тяжелые декомпенсации состояния, ведущие к повторным госпитализациям ($P < 0,025$), быстрое нарастание черт алкогольной деградации в про-

тивоположность больным, не имеющим семейной отягощенности алкоголизмом. Отмечены также преобладающее число случаев изначально высокой толерантности, быстро формирующаяся компульсивность влечения к алкоголю. Характерными являлись почти постоянная потеря контроля за количеством выпитого, тяжелый и длительный абстинентный синдром, который на ранних этапах протекал с соматовегетативным компонентом, а затем у большинства больных и с психотическим. Для больных с семейным отягощением были типичны многодневные "истинные" запои, интолерантность в несвойственном для обычного течения алкоголизма юном и молодом возрасте, значительные аффективные расстройства в виде дисфории, депрессии, апатии.

Полученные данные находятся в соответствии с результатами работ других авторов (С.З.Наценков, 1974, 1977, 1980; В.М.Банщиков с соавт., 1975; А.И.Имамов, 1976), уточняют и дополняют описание клинической картины и течения заболевания у больных с семейной отягощенностью алкоголизмом. В раннем развитии и прогрессивном течении болезни многие исследователи видят влияние преморбидной "ущербности", являющейся тем фактором, который ускоряет темп формирования алкоголизма в молодом возрасте (В.М.Воловик, 1965; И.Г.Ураков, В.В.Куликов, 1977 и др.). Отсутствие среди изученных нами больных, пациентов с выраженной церебральной и соматической патологией позволяет, с известной долей вероятности, расценить злокачественность течения алкоголизма у лиц с семейной отягощенностью этим заболеванием, как результат влияния наследственных факторов.

2. Клинико-генетические исследования больных хроническим алкоголизмом

а) Изучение наследственных особенностей процессов ацетилирования (полиморфизм по ацетилтрансферазе). Попытка фармакогенетического подхода к лечению.

С учетом важной роли процессов ацетилирования в обмене веществ и алкоголя, нами впервые исследован полиморфизм по ацетилтрансферазе среди больных, страдающих хроническим алкоголизмом. Полученные результаты использованы для дифференцированного лечения больных ИМАО. Для сравнительной оценки распределения наследственных вариантов ацетилтрансферазы среди больных, впервые для жителей Белоруссии такие исследования были проведены в контрольной группе здоровых.

Изучение частоты наследственных типов ацетилирования среди

здоровых жителей Белоруссии показало следующее распределение: медленных ацетилираторов - 87%, средних - 15%, быстрых - 48%.

В результате исследований биохимического полиморфизма по ацетилтрансферазе среди различных групп больных алкоголизмом и в контрольной группе здоровых было выявлено достоверное преобладание при алкогольной болезни лиц с медленным (слабым) типом ацетилирования, как во всей популяции в целом, так и в отдельных подгруппах. Медленный тип ацетилирования наиболее часто встречался у лиц с семейной отягощенностью алкоголизмом, перенесших алкогольные психозы (табл. I).

Таблица I

Распределение типов ацетилирования среди здоровых и больных алкоголизмом

Сравниваемые группы	Количество	Типы ацетилирования					
		медленный		средний		быстрый	
		к-во	%	к-во	%	к-во	%
1. Здоровые	110	41	37	16	15	58	48
2. Больные	332	117	53	34	10	121	37
а) Больные без семейной отягощенности алкоголизмом	106	57	54	13	12	36	34
б) Больные, перенесшие алкогольные психозы	119	68	58	9	7,5	47	39,5
в) Больные с семейной отягощенностью алкоголизмом	158	89	56,5	13	8	56	35,5
г) Больные с семейной отягощенностью алкоголизмом, перенесшие алкогольные психозы	51	32	63	1	2	18	35

Примечание: Больные г) группы входят в число больных б) и в) групп.

Критерий соответствия: (I-2-группы) $\chi^2 = 8,746$; $P < 0,02$ при $df = 2$
 (I-а группы) $\chi^2 = 5,980$; $P > 0,05$ при $df = 2$
 (I-б группы) $\chi^2 = 6,627$; $P < 0,02$ при $df = 2$
 (I-в группы) $\chi^2 = 9,533$; $P < 0,01$ при $df = 2$
 (I-г группы) $\chi^2 = 11,645$; $P < 0,01$ при $df = 2$

Связей типов ацетилирования с другими клиническими параметрами заболевания не обнаружено. Не выявлено влияния на ацетили-

торный статус возраста и лечения тетурамом. Проведенное исследование позволяет по-новому, с учетом наследственно обусловленных вариантов ацетилтрансферазы, оценить ослабление процессов ацетилирования при алкоголизме, обнаруженное путем применения других подходов (В.Т.Бородай, 1973, 1976; Ammon et al., 1967 и др.). Указанный факт повышает значимость данного генетического признака, который может стать маркером связанным с патогенезом заболевания.

Знание ацетилиatorного статуса больного позволяет осуществлять рациональную терапию ИМАО, прогнозировать эффект лечения (для медленных ацетилиаторов достаточны малые дозы антидепрессантов, быстрые - требуют применения высоких доз). На основании катехоламиновой гипотезы патогенеза алкоголизма (И.П.Анохина) проведено невыборочное лечение ИМАО 40 больных алкоголизмом с депрессивным синдромом (2I медленный ацетилиатор, 5 средних, I4 быстрых). Дозы препаратов назначались с учетом фенотипов ацетилирования, для медленных и средних ацетилиаторов они составили 100 мг в сутки, для быстрых - 150 мг в сутки. Изучение катамнеза леченных больных показало несколько лучшие результаты (80% ремиссий длительностью больше года), чем применение традиционно используемых в нашей клинике средств (20-24%). У части больных, продолжающих пьянствовать, произошло изменение картины злоупотребления алкоголем: уменьшалась частота выпивок, отсутствовала компульсивность влечения, на время исчезли запои, были слабо выражены абстинентные явления. При анализе клинико-генетических корреляций обращает на себя внимание резистентность депрессивного синдрома к терапии у нескольких больных с быстрым типом ацетилирования. Однако достоверных связей между наследственно обусловленным типом ацетилирования, тяжестью депрессии, скоростью ее редукции и возникновением рецидива заболевания на нашем материале не выявлено. Сроки купирования депрессивного синдрома зависели от глубины депрессивных расстройств и варьировали от 7 до 60 дней. Побочные явления терапии были единичными, нерезко выраженными и типичными (склонность к коллапсу, инверсия аффекта). Изменения уровня МАО сыворотки крови в процессе лечения были статистически недостоверными и не коррелировали с типом ацетилирования.

Неоднородный состав больных, их небольшое количество, гетерогенность депрессии привели к несопоставимости полученных результатов и не позволили выявить статистически значимые клинико-биологические зависимости. В целом достигнутые результаты подтверж-

дают возможность применения ИМАО в лечении больных хроническим алкоголизмом, но требуют унифицированного по социальным и клинико-биологическим характеристикам подбора больных и дальнейшего изучения.

б) Изучение полиморфизма по системе крови АВО

Распределение групп крови системы АВО у здоровых и больных представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение групп крови АВО у здоровых и больных хроническим алкоголизмом

Исследуемые группы	Количество	Группы крови							
		O(I)		A(II)		B(III)		AB(IV)	
		к-во	%	к-во	%	к-во	%	к-во	%
1. Здоровые	150	53	35	58	39	31	21	8	5
2. Больные	428	138	32	156	36,5	105	24,5	29	7
а) Больные без семейной отягощенности	172	62	36	58	34	46	26,5	6	3,5
б) Больные с семейной отягощенностью алкоголизмом	187	52	28	74	40	47	25	14	7
в) Больные, перенесшие алкогольные психозы	111	29	26	39	35	31	28	12	11
г) Больные не имеющие семейной отягощенности алкоголизмом, перенесшие алкогольные психозы	69	22	32	24	35	14	20	9	13
д) Больные с семейной отягощенностью алкоголизмом, перенесшие алкогольные психозы	42	7	16,5	15	36	17	40,5	3	7

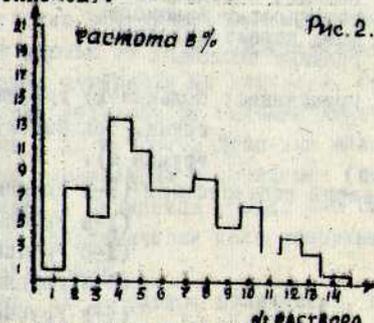
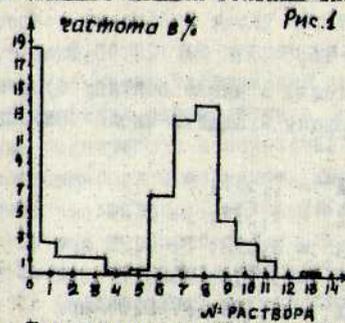
Примечание: больные д) группы входят в число больных б) и в) групп, больные г) группы входят в число больных группы в).

Критерий соответствия (1-2 группы) $\chi^2 = 1,557$; $P > 0,5$ при $df = 3$
 (1-а группы) $\chi^2 = 2,517$; $P > 0,25$ при $df = 3$
 (1-б группы) $\chi^2 = 3,093$; $P > 0,25$ при $df = 3$
 (1-в группы) $\chi^2 = 5,914$; $P > 0,1$ при $df = 3$
 (1-д группы) $\chi^2 = 9,116$; $P < 0,05$ при $df = 3$
 (а-в группы) $\chi^2 = 7,480$; $P > 0,05$ при $df = 3$
 (а-г группы) $\chi^2 = 8,282$; $P < 0,05$ при $df = 3$

Распределение групп крови среди здоровых не отличается от среднепопуляционного. Среди больных алкоголизмом отмечается тенденция к уменьшению больных с 0(I) группой и увеличению числа больных с другими группами крови, в основном В(III) и АВ(IV) с общим антигеном В. Пациентов с этими группами крови было достоверно больше среди больных, перенесших алкогольные психозы, за счет увеличения числа лиц с АВ(IV) группой крови в подгруппе больных, не имеющих родственников-алкоголиков, и за счет преобладания лиц с В(III) группой в подгруппе больных с семейной отягощенностью алкоголизмом ($P < 0,05$). Полученные результаты согласуются с данными Н.И.Ахминой с соавт. (1975), В.С.Банайтиса (1978), Swinson (1971), обнаружившими у больных алкоголизмом статистически значимое увеличение групп крови В(III) и АВ(IV). Для больных, перенесших алкогольные психозы, такая закономерность выявлена впервые. При сравнении распределения групп крови среди больных со злокачественным и доброкачественным течением алкоголизма (формирование абстинентного соответственно менее чем через 5 лет от начала пьянства и более чем через 10 лет) наши данные оказались близкими к сообщенным С.С.Дяченко с соавт. (1976). В нашей работе также отмечено увеличение числа пациентов с В(III) и особенно А(II) группами крови в подгруппе больных алкоголизмом со злокачественным течением заболевания.

в) Чувствительность к ФТК

Частота ощущающих и не ощущающих вкус ФТК согласно стандартным разведениям представлена на рисунке 1 (для контрольной группы) и на рисунке 2 (для больных алкоголизмом).



Гистограммы отчетливо иллюстрируют, что для здоровых лиц антимодой является разведение № 4, а для больных алкоголизмом первый минимум отмечен на разведении № 1.

Таким образом, среди больных: "неощущающих" оказалось 39 человек (22,6%), "ощущающих" — 133 человека (77,4%). В группе здоровых: "неощущающих" — 41 человек (34,5%), "ощущающих" — 78 человек (65,5%). Среди больных алкоголизмом, по нашим наблюдениям, достоверно больше чувствительных к ФТК ($\chi^2 = 4,557$; $P < 0,05$ при $df = 1$). Распределение больных по клиническим подгруппам (табл.3) показывает, что преобладание среди больных алкоголизмом ощущающих горечь ФТК обусловлено высоким процентом "ощущающих" в подгруппе больных без семейной отягощенности алкоголизмом (82,6%). В этой подгруппе чувствительных к ФТК было достоверно больше, чем в подгруппе больных с семейной отягощенностью алкоголизмом ($P < 0,05$) и в контрольной группе ($P < 0,01$).

Таблица 3

Количество ощущающих и не ощущающих вкус ФТК согласно стандартным разведениям в подгруппах больных алкоголизмом

Исследуемые группы	Количество	Разведения														
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Больные с семейной отягощенностью алкоголизмом	51	16	1	8	1	8	5	-	2	4	-	8	2	-	1	-
Больные без семейной отягощенности алкоголизмом	86	14	1	5	4	11	8	12	8	7	4	2	1	4	3	2
Больные без семейной отягощенности алкоголизмом, перенесшие алкогольные психозы	35	8	-	3	4	4	6	-	2	2	1	2	2	1	-	-
Всего	172	38	2	14	9	23	19	12	12	13	5	12	5	5	4	2

Достоверных зависимостей между чувствительностью к ФТК и другими клиническими параметрами заболевания не выявлено. Применение тетурама не изменяло чувствительности к ФТК.

Результаты нашего исследования отличаются от немногочисленных данных, имеющихся в литературе, согласно которым многие больные алкоголизмом не ощущают вкус ФТК (Williams, 1960; Peeples, 1962; Swinson, 1971). При анализе этих работ обращает на себя внимание небольшое число обследованных больных, отсутствие указаний на принадлежность больных алкоголизмом и здоровых, взятых в каче-

Таблица 4

Распределение наследственных вариантов гаптоглобина среди здоровых и больных алкоголизмом

Исследуемые группы	Количество	Наследственные типы гаптоглобина					
		I-I		2-I		2-2	
		к-во	%	к-во	%	к-во	%
1. Здоровые	104	16	15,5	50	48	38	37
2. Больные	251	39	15,5	117	46,5	95	38
а) Больные с семейной отягощенностью алкоголизмом	112	16	14	50	45	46	41
б) Больные без семейной отягощенности алкоголизмом	96	13	13,5	47	49	36	37,5
в) Больные, перенесшие алкогольные психозы	73	13	18	34	46,5	26	35,5
г) Больные без семейной отягощенности, перенесшие психозы	43	10	23	20	47	13	30
д) Больные с семейной отягощенностью алкоголизмом перенесшие алкогольные психозы	30	3	10	14	47	13	43

Примечание: больные д) группы входят в число больных групп а) и в); больные г) группы входят в число больных в) группы; различия между всеми исследуемыми группами статистически недостоверны ($P > 0,05$).

Взаимосвязь различных наследственных признаков определялась с помощью вероятностно-статистического метода обработки данных с использованием ЭВМ. Данные корреляционного анализа свидетельствуют о наиболее частом сочетании у больных алкоголизмом следующих наследственных признаков: наличие больных среди родственников первой степени родства, чувствительность к ФТК, медленный тип ацетилирования, группы крови А(II) или В(III), тип Нр 2-2.

Проведенные клинико-генетические исследования свидетельствуют о гетерогенности алкоголизма по изученным наследственным признакам, дают представление о роли генетических факторов в преморбиде и указывают на различную подверженность определенных конституций к развитию алкоголизма и алкогольных психозов. Знание час-

стве контроля, к одной популяции, вариабельность полученных данных в зависимости от возраста, сопутствующих соматических заболеваний, длительности и интенсивности злоупотребления алкоголем, курением, крепким чаем. В нашем исследовании мы постарались учесть вышеприведенные факторы. Больные алкоголизмом и здоровые (контрольная группа) принадлежали к минской популяции и не имели сопутствующих соматических заболеваний. Принимались во внимание возраст, клинические характеристики болезни, отношение к крепкому чаю и курению. Такой подход к исследованию позволяет надеяться на репрезентативность полученных данных.

г) Исследование полиморфизма гаптоглобина (Нр)

Частота наследственных типов гаптоглобина среди здоровых жителей г. Минска соответствует результатам полученным другими исследователями. У больных алкоголизмом полиморфизм по гаптоглобину ранее не изучался.

В таблице 4 представлено распределение наследственных вариантов гаптоглобина среди здоровых и больных алкоголизмом. При рассмотрении полученных данных не было выявлено достоверных различий в распределении наследственных типов гаптоглобина среди больных алкоголизмом и здоровых. Отмечены тенденции к накоплению варианта Нр 2-2 у больных с семейной отягощенностью алкоголизмом и варианта Нр I-I среди больных, перенесших алкогольные психозы, что интересно в плане установления связей между этим типом гаптоглобина и патологией печени (гепатит, цирроз), при которой наиболее часто встречается тип Нр I-I (Maredek, Hoenigovo, 1970; Baumgarten, Geserick, 1978).

У больных алкоголизмом с типами гаптоглобина I-I и 2-I наблюдались модифицированные варианты, отсутствующие у здоровых. Модификации не носили стойкого характера, при повторных исследованиях, после купирования явлений абстинентного синдрома и нормализации белкового обмена, атипичность исчезала. Полученные данные свидетельствуют о вторичной, негенетической, связанной с алкогольной интоксикацией, природе модификаций типичных вариантов гаптоглобина и могут служить показателем нарушений белкового обмена.

В результате исследования ряда систем наследственного биохимического полиморфизма при алкоголизме установлена ассоциация между алкоголизмом медленным типом ацетилирования и ощущением вкуса ФТК, группами крови В(III) и АВ(IV) и повышенным риском к развитию алкогольного психоза у больных с семейной отягощенностью и без нее.

тоты наследственных признаков среди больных по сравнению с частотой в общей популяции, достоверное сочетание с другими генетическими маркерами позволяет использовать их в качестве биологических критериев заболевания, способствует выявлению групп повышенного риска к развитию злокачественного течения алкоголизма, а также алкогольных психозов и намечает направление профилактических мероприятий по устранению влияния вредных факторов среды. Такой подход "позволяет объединить широкие задачи здравоохранения по профилактике болезней и индивидуальный подход к пациенту" (Н. П. Бочков, 1976). Полученные результаты диктуют необходимость проведения для лиц с неблагоприятным сочетанием генетических факторов динамического наблюдения, семейной психотерапии, облегчают раннюю диагностику алкоголизма и требуют интенсивной терапии таких больных.

ВЫВОДЫ

1. Число больных алкоголизмом, имеющих семейную отягощенность этим заболеванием, по нашим данным, составляет 18,8%. Среди лиц, перенесших алкогольные психозы, отмечается более высокая семейная отягощенность алкоголизмом (25,5%).

2. Течение алкоголизма у лиц с семейной отягощенностью носит злокачественный характер (быстро формируется абстинентный синдром, часты случаи безремиссионного течения). Клиническая картина болезни имеет особенности, заключающиеся в наличии значительной аффективной патологии, раннем появлении симптомов и синдромов, характерных для более поздних этапов развития заболевания.

3. Частота наследственно обусловленных типов ацетилирования изучена в белорусской популяции здоровых впервые и составила: 37% "медленных", 15% "средних" и 43% "быстрых" ацетилаторов. Распределение частот наследственных вариантов гаптоглобина и групп крови по системе ABO у здоровых жителей г. Минска не отличается от среднепопуляционных данных.

4. При изучении распределения генетических маркеров среди больных в зависимости от семейной отягощенности алкоголизмом и клинических характеристик заболевания получены следующие результаты:

а) Среди больных алкоголизмом достоверно преобладают "медленные" ацетилаторы гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК). Наибольшая частота "медленных" ацетилаторов отмечена в подгруппе больных с семейной отягощенностью алкоголизмом, перенесших алкогольные психозы.

б) Больные с семейной отягощенностью алкоголизмом и группой крови В(Ш), а также не имеющие семейной отягощенности с группой крови АВ(IV), обладают повышенным риском к развитию алкогольных психозов.

в) Установлена ассоциация между алкоголизмом и ощущением горечи фенилтиокарбамида (ФТК).

г) Частота наследственных типов гаптоглобина среди больных алкоголизмом не отличается от распределения в популяции. Модифицированные варианты гаптоглобина носят вторичный, негенетический характер, обусловлены алкогольной интоксикацией и могут служить показателем нарушения белкового обмена.

д) Не выявлено достоверных связей между другими традиционно применяемыми клиническими параметрами алкоголизма (тип течения, стадия, длительность заболевания) и распределением генетических маркеров.

5. Данные корреляционного анализа свидетельствуют о наибольшей вероятности возникновения и злокачественного течения хронического алкоголизма у людей, имеющих следующее сочетание наследственных признаков: наличие родственников первой степени родства больных алкоголизмом, чувствительность к ФТК, "медленный" тип ацетилирования, групповую принадлежность крови А(II) или В(Ш), вариант Нр 2-2.

6. Результаты лечения больных алкоголизмом ингибиторами MAO с учетом наследственно обусловленного типа ацетилирования представляются обнадеживающими (30% ремиссий длительностью более года) и требуют дальнейшего изучения, а знание фармакогенетических данных ставит на научную основу выбор рациональной терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Чалисов М.А., Лагунович Г.П., Васильев А.В., Лисковский О.В. и др. Особенности течения алкоголизма у подростков. - В кн.: Актуальные вопросы психиатрии. Мн., 1973, с.67-69.

2. Лисковский О.В., Загурский В.Н. Опыт организации работы наркологического отделения. - Здравоохранение Белоруссии, 1978, № 7, с.64-67.

3. Лисковский О.В., Сорокина Т.Т., Яромич Т.Н. Чувствительность к фенилтиокарбамиду у больных хроническим алкоголизмом. - *Здравоохранение Белоруссии*, 1979, № 5, с.64-65.

4. Сорокина Т.Т., Лисковский О.В. Группа крови по системе АВО у лиц, страдающих алкоголизмом и алкогольными психозами. - *Здравоохранение Белоруссии*, 1979, № 6, с.48-44.

5. Сорокина Т.Т., Лисковский О.В., Кривонос П.С. Наследственные особенности процессов ацетилирования у больных хроническим алкоголизмом. - *Здравоохранение Белоруссии*, 1979, № 7, с.29-31.

6. Лисковский О.В. Предрасположенность к алкоголизму и некоторые генетические маркеры. - В кн.: *Вопр. ранней диагностики и лечения нервных и психических заболеваний: Тез. 6-ой науч. конф. невропатологов и психиатров Лит.ССР. Каунас*, 1979, с.225-226.

7. Сорокина Т.Т., Лисковский О.В., Терешкович З.С. Активность моноаминоксидазы (МАО) при алкоголизме. - Там же, с.256.

8. Лисковский О.В. Об эффективности лечения больных алкоголизмом препаратом эспераль. - В кн.: *Актуальные вопр. неврологии, нейрохирургии: Тез. докл. I съезда невропатологов, психиатров и нейрохирургов Латв.ССР. Рига*, 1979, с.50-51.

9. Сорокина Т.Т., Лисковский О.В. Частота наследственной отягощенности алкоголизмом: (клинико-эпидемиологическое исследование). - Там же, с.50-51.

10. Лисковский О.В. Реабилитация больных хроническим алкоголизмом в условиях наркологического отделения. - В кн.: *Актуальные вопр. клинической и социальной реабилитации больных алкоголизмом: Материалы IV Всерос.науч.-практ. конф. по вопросам клинической и социальной реабилитации больных алкоголизмом. Омск, 5-6 октября 1978 г. М., 1979*, с.181-184.

11. Лисковский О.В., Сиротников Б.Ш., Сыкало В.И., Хасин А.А. Эффективность лечения хронического алкоголизма (по данным катамнеза). - *Здравоохранение Белоруссии*, 1980, № 3, с.55-56.

12. Лисковский О.В. Некоторые аспекты биохимической генетики алкоголизма. - В кн.: *Биохимия алкоголизма: Всесоюзный (шестой Гродненский) симпозиум (30 сентября - 2 октября 1980 г., Гродно), Мн., 1980*, с.87.

13. Сорокина Т.Т., Лисковский О.В., Васильев А.В. Изучение активности МАО в сыворотке крови больных алкоголизмом. - Там же, с.135.

14. Лисковский О.В., Бабаевская Е.В. Катамнез больных с се-

мейной отягощенностью алкоголизмом. - В кн.: *Материалы II съезда невропатологов и психиатров Белоруссии. Мн., 1980*, с.235-237.

15. Лисковский О.В., Терешкович З.С. Стабильно низкая активность моноаминоксидазы у больных алкоголизмом. - Там же, с.237-238