

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист психиатр-нарколог
Департамента
здравоохранения города Москвы


Е.А. Брюн
2022 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 9


2022 г.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К РЕАБИЛИТАЦИИ
ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ

Методические рекомендации № 43

Москва 2022

УДК 661.89

ББК 56.14

Организация разработчик: Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы».

Составители: Поплевченков К.Н., Агибалова Т.В., Застрожин М.С., Бузик О.Ж.

Рецензенты:

Новиков Е.М. – профессор кафедры наркологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, д.м.н., профессор.

Кошкина Е.А. – главный научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», д.м.н., профессор.

Персонализированный подход к реабилитации пациентов с зависимостью от психостимуляторов: методические рекомендации / составители: К.Н. Поплевченков, Т.В. Агибалова, М.С. Застрожин и [др.]. – М.: ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», 2022. – 28 с.

Методические рекомендации «Персонализированный подход к реабилитации пациентов с зависимостью от психостимуляторов» подготовлены в рамках НИР Персонализированный подход к терапии больших с зависимостью от психоактивных веществ с учетом фармакогенетических, клинических и психологических факторов в целях повышения качества лечения.

Методические рекомендации предназначены для врачей психиатров-наркологов и руководителей наркологических учреждений, а также для других специалистов, профессиональная деятельность которых связана с изучением употребления психоактивных веществ.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

СОДЕРЖАНИЕ

Нормативные ссылки.....	4
Определения.....	5
Обозначения и сокращения.....	6
Введение.....	7
Основная часть.....	10
Заключение.....	24
Литература.....	26

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативно правовые акты:

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.12.2015 №1034н (в редакции от 30.07.2019) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» и порядка диспансерного наблюдения за лицами с психическими расстройствами и (или) расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу 17.09.2019).
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. N 186 "Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины".
- Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Психостимуляторы – это психоактивные вещества, оказывающие стимулирующее действие на ЦНС. Прием стимуляторов устраняет чувство усталости, вызывает прилив сил и бодрости, стремление к деятельности, уверенность в собственной силе и способностях.

Реабилитация пациента с зависимостью от психоактивных веществ (ПАВ) – совокупность медицинских (лечебных), психологических, социальных, образовательных и трудовых мер, направленных на восстановление физического и психического состояния больного, коррекцию, восстановление или формирование его социально приемлемых поведенческих, личностных и социальных качеств, способности приспособления к окружающей среде, полноценного функционирования в обществе без употребления ПАВ.

Персонализированная медицина – это медицина, в основе которой лежит анализ характеристик, которые можно объективно измерить и которые могут служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или фармакологических ответов на проводимое лечение, называемых биомаркерами, а также применение персонализированных методов и способов лечения заболеваний и коррекции состояний.

Персонализированный подход – индивидуальный прогноз развития заболевания и (или) выборов методов и способов их лечения, при их наступлении, подобранных в соответствии с индивидуальными особенностями пациента, отражаемых состоянием биомаркеров.

Генетический полиморфизм – изменение структуры гена, приводящее к изменению свойств кодируемых геном признаков.

Персонализированный реабилитационный профиль – система взаимосвязанных клинических и генетических факторов, определяющих эффективность реабилитационных мероприятий у конкретного индивидуума.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ПАВ – психоактивное вещество

ПВН – патологическое влечение к наркотику

5-HTTLPR – (serotonin-transporter-linked polymorphic region)
дегенеративная полиморфная область повтора в гене SLC6A4, кодирующем
транспортер серотонина

HTR2A – рецептор серотонина тип 2A

HTR2C–рецептор серотонина тип 2C

BDNF – нейротрофический фактор головного мозга

SLC6A4 (rs3813034)- ген, кодирующий транспортер серотонина

rs6311 – ген, кодирующий рецептор к серотонину типа 2A

rs6318 – ген, кодирующий рецептор к серотонину типа 2C

rs6265 – ген, кодирующий нейротрофический фактор головного мозга

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, с 2014 по 2019 годы произошло удвоение мирового производства кокаина. В 2019 г. объем мирового производства кокаина достиг максимальных цифр за весь период наблюдения и составил 1784 тонны. При этом мировые объемы изъятий кокаина с 2014 по 2019 годы также увеличились более чем в два раза. Похожие тенденции прослеживаются и на мировом рынке других психостимуляторов. Общее количество изъятий метамфетамина во всем мире с 2011 по 2019 годы увеличилось в 3 раза[2].

Несмотря на вводимые меры, направленные на борьбу с пандемией COVID-19, в частности ограничения воздушного сообщения между странами, производители психостимуляторов стали активно использовать морской и наземные пути контрабанды наркотика, развиваются продажи наркотика через интернет. Увеличивается количество потребителей психостимуляторов во всем мире. В 2019 году во всем мире насчитывалось более 19 млн. потребителей кокаина, более 21 млн. потребителей экстази и более 27 млн. потребителей амфетамина и других психостимуляторов[2].

На фоне растущего производства и потребления психостимуляторов во всем мире, увеличивается общая заболеваемость наркоманией, связанной с употреблением психостимуляторов. В России количество пациентов с зависимостью от психостимуляторов увеличилось с 17776 тыс.чел. в 2018г. до 18804 тыс.чел. в 2019г. В Москве так же наблюдается рост данных пациентов с 967 чел. в 2018г. до 972 чел. в 2019г. [1].

При ежегодном увеличении доли пациентов с зависимостью от психостимуляторов, а также с зависимостью от сочетаний наркотиков, большую часть которых составляют психостимуляторы, подходы к лечению таких пациентов остаются общими [6]. Помощь больным оказывается в рамках стандарта оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» (Приказ МЗ РФ от 30 декабря 2015 года №1034 (зарегистрировано в Минюсте России 22.03.2016 г. №41495). Психофармакотерапия таких расстройств симптоматическая. Доказанных схем фармакотерапии зависимости от психостимуляторов нет [5]. По современным данным, наиболее эффективными методами лечения зависимости от психостимуляторов являются психотерапевтические методики в рамках реабилитационной программы, проводимой в стационарных или амбулаторных условиях [21,22]. В последние годы на основе приказа Минздрава России № 103н от 28.02.2019 «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций» были

разработаны клинические рекомендации в которых прописан алгоритм проведения психотерапевтических мероприятий в рамках реабилитации пациентов с зависимостью от психостимуляторов [16].

В последнее время в медицину, и в наркологию в частности, активно внедряются принципы персонализированной медицины. Основанием является Приказ МЗ РФ от 24 апреля 2018 г. № 186 "Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины". Согласно новой концепции, лечение пациента должно осуществляться индивидуально в зависимости от состояния его биомаркеров [12]. Нарушение серотониновой нейромедиации является одним из звеньев патогенеза зависимости от психостимуляторов [17,23]. Полиморфизм в генах, контролирующих работу серотониновой системы головного мозга, связан с психиатрической и наркологической патологией [13,14,19,20]. Полиморфизм в данных генах может влиять на эффективность мотивационной работы, с целью прохождения курса реабилитации у больных с зависимостью от психостимуляторов. Полиморфизм в генах, контролирующих работу серотониновой системы головного мозга, может быть связан с длительностью нахождения в программе реабилитации и продолжительностью ремиссий у таких больных. Реабилитационных программ, учитывающих принципы персонализированной медицины и состояния биомаркеров у пациентов с зависимостью от психостимуляторов, до настоящего времени разработано не было.

Таким образом, по современным представлениям, подходы к диагностике, лечению и профилактике наркологических заболеваний должны отвечать принципам персонализированной медицины. Персонализированный подход базируется на клинических проявлениях заболевания в основе которых лежит состояние биомаркеров, определяемое генетическим тестированием больных [9]. В последние годы появляется все больше исследований, доказывающих эффективность персонализированной терапии при различных видах зависимости [11]. Большинство существующих моделей персонализированного лечения связаны с достижениями фармакогенетики последних лет. В частности, в ряде работ показано преимущество персонализированного подхода к назначению психофармакотерапии у наркологических больных в зависимости от полиморфизма генов, контролирующих работу системы цитохромов печени [3,4]. В других работах продемонстрирован персонализированный подход к профилактике наркологических заболеваний, на основе определения генетического риска развития алкогольной или опиоидной зависимости [8]. В некоторых исследованиях

используются принципы персонализированного подхода для прогнозирования тяжелых осложнений синдрома отмены алкоголя [18]. Существуют исследования, в которых уровень генетического риска развития зависимости успешно используется в качестве аргумента мотивационной психотерапии, с целью удержания пациента в реабилитационной программе [7]. В других исследованиях показано, что семейная отягощенность, у пациентов с наркотической зависимостью, в несколько раз снижает готовность к реабилитации у больных и требует максимальной мотивационной работы [10]. В нашем предыдущем исследовании показана ассоциация полиморфизма гена нейротрофического фактора головного мозга с длительностью ремиссии у пациентов с зависимостью от психостимуляторов [15]. Полноценных исследований эффективности реабилитационных мероприятий, у пациентов с зависимостью от психостимуляторов, в зависимости от состояния патогенетических биомаркеров не проводилось.

На основании вышеизложенного, целью данных методических рекомендаций была разработка персонализированного подхода к реабилитации пациентов с зависимостью от психостимуляторов с учетом полиморфизма генов, контролирующих работу серотониновой системы и нейропластических процессов головного мозга.

Данные методические рекомендации позволяют максимально эффективно и дифференцированно подойти к реабилитации больных с зависимостью от психостимуляторов, используя для этого разработанные персонализированные реабилитационные профили пациентов. На основании разработанных профилей рекомендуется выстраивать индивидуальные программы лечения и реабилитации пациентов с зависимостью от психостимуляторов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В методических рекомендациях решен ряд задач: 1) изучены полиморфные варианты генов, контролирующих работу серотониновой системы и нейропластических процессов головного мозга у больных с зависимостью от психостимуляторов; 2) выявлена взаимосвязь полиморфизма в генах, контролирующих работу серотониновой системы и нейропластических процессов головного мозга, с эффективностью интенсивности мотивационной работы, направленной на прохождение пациентами стационарной и амбулаторной реабилитации; 3) выявлена взаимосвязь полиморфизма в генах, контролирующих работу серотониновой системы головного мозга, с длительностью ремиссий у больных с зависимостью от психостимуляторов.

Для выполнения поставленных задач было обследовано 325 пациентов с диагнозом зависимости от психостимуляторов, определенным по критериям МКБ-10, соответствующих критериям включения в исследование и подписавших информированное согласие.

Критерии включения в исследование: 1) установленный диагноз «психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением кокаина» (F 14.2 по МКБ-10), «психические и поведенческие расстройства вызванные употреблением других психостимуляторов» (F 15.2 по МКБ-10), «психические и поведенческие расстройства, вызванные одновременным употреблением нескольких наркотических средств и использованием других ПАВ» (F 19.2 по МКБ-10, но при условии наличия зависимости от кокаина или других психостимуляторов); 2) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 50 лет, этнически русские; 3) подписание информированного согласия.

Критерии не включения в исследование: 1) пациенты с эндогенной психической патологией (шизофрения, шизоаффективные психозы, биполярное расстройство, деменция, эпилепсия); 2) пациенты с обострением неврологических, сердечно-сосудистых, почечных или печеночных болезней, открытой формой туберкулеза; 3) пациенты с ВИЧ – инфекцией.

Методы, используемые в исследовании: 1) клинико-психопатологический; 2) молекулярно-генетический; 3) анамнестические сведения от больных и их родственников; 4) данные катамнестического наблюдения; 5) статистический. Используемая документация: 1) истории болезни больных; 2) индивидуальная карта и протокол исследования; 3) данные генотипирования.

Дизайн исследования

На первом этапе исследования, после поступления в стационар, пациентам, отвечающим критериям включения, предлагалось подписать информированное согласие на участие в исследовании. После этого на больных заводилась индивидуальная карта исследования. В эту карту входила информация о наследственной отягощенности, анамнеза жизни, личностных особенностях больных, данные о формировании и течении заболевания, о сопутствующем употреблении психоактивных веществ (ПАВ), о наличии сопутствующей коморбидной патологии, о количестве амбулаторных обращений и стационарном лечении, длительности терапевтических и спонтанных ремиссий. На основе собранного первичного материала все больные с зависимостью от психостимуляторов были разделены на группы в зависимости от вариантов употребления ПАВ.

На втором этапе у пациентов производился забор крови на генотипирование, что позволяло выделить полиморфные варианты генов, контролирующих работу серотониновой системы и нейропластических процессов головного мозга.

На третьем этапе исследования, после купирования синдрома отмены, проводилась мотивационная работа, направленная на прохождение больными последующей реабилитационной программы. После выписки из стационара (стационарная реабилитация) пациенты переходили на этап амбулаторной реабилитации и за ними устанавливалось катamnестическое наблюдение в течение года. На основании данных, полученных на этом этапе, была оценена эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов, в зависимости от полиморфизма генов, контролирующих работу серотониновой системы и нейропластических процессов головного мозга.

Анализ наследственной отягощенности, клинических параметров и коморбидной патологии пациентов с зависимостью от психостимуляторов

Больше всего было выявлено больных с зависимостью только от психостимуляторов, когда пациенты предпочитали только синтетические

амфетаминоподобные психостимуляторы (1-я группа, 74 человека – 24,2%). Больных с зависимостью от психостимуляторов и со сформированной зависимостью от каннабиноидов было 67 человек – 22%, 2-я группа. В 3-ю группу (44 человека – 14,4%) вошли больные с зависимостью от психостимуляторов и сформированной зависимостью от опиоидов (метадон, героин). В 4-ю группу вошло 48 пациентов (15,7%), употребляющих психостимуляторы совместно с алкоголем. Пятую группу составили 45 пациентов (14,7%), которые наряду с систематическим употреблением психостимуляторов, употребляли несколько ПАВ и у них была сформирована зависимость от нескольких ПАВ одновременно. Шестую группу составили 47 пациентов, которые наряду с зависимостью от психостимуляторов имели сопутствующую коморбидную патологию (таблица 1).

У большинства обследованных пациентов была выявлена наследственная отягощенность. Меньше всего наследственная отягощенность прослеживалась у больных 1 группы, зависимых только от психостимуляторов, (59,4%) и была представлена наркологической и психиатрической патологией. У большинства больных 2-5 групп, зависимых от психостимуляторов и других ПАВ, наследственная отягощенность была представлена наркологическими заболеваниями у родственников и составила от 75% до 86% в разных группах. У большинства больных с коморбидной патологией (6 группа), наследственная отягощенность была представлена психическими заболеваниями у родственников и составила 85%.

Таблица 1 - Распределение больных по группам

	1 группа n	2 группа n	3 группа n	4 группа n	5 группа n	6 группа n=47
Вид ПАВ	Психостимуляторы	Психостимуляторы	Психостимуляторы	Психостимуляторы	Психостимуляторы	Психостимуляторы

		ТГК	Опиаты	Алкоголь	Несколько ПАВ	Коморбид ная патология
Наследственная отягощенность	44 человека	50 человек	35 человек	37 человек 7	39 человек	человек
Шизотипическое расстройство (F 21.)						30 человек
Депрессивный эпизод (F32.)						10 человек
Генерализованное тревожное расстройство (F41.1)						7 человек

В таблице 1 также представлены данные по коморбидной психической патологии в соответствии с критериями включения/невключения (в исследование не включались пациенты с эндогенной психической патологией).

У 30 больных (64%) из 6 группы психиатрическая патология была представлена шизотипическим расстройством, у 10 человек (21%) был диагностирован депрессивный эпизод разной степени тяжести, у 7 пациентов (15%) наблюдалось генерализованное тревожное расстройство. У больных 2-5 групп психиатрическая патология была представлена расстройством личности (от 74,6 до 93% обследованных больных). У больных 1 группы расстройства личности встречались значительно реже – 37%. Чаще всего встречалось диссоциальное расстройство личности (F60.2 по МКБ-10).

Анализ генетических маркеров эффективности реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов

Переносчик серотонина (5-НТТ) кодируется геном SLC6A4(rs3813034). Данный фермент регулирует активность серотонина в головном мозге путем его удаления из синаптической щели. Полиморфизм SLC6A4 – 5-НТТLPR, может иметь два аллеля – L (long) и S (short). Доказано, что аллель L в 2 раза быстрее удаляет серотонин из синаптической щели. В нашем исследовании аллельные варианты полиморфизма 5-НТТLPR, среди всей выборки пациентов, распределились согласно закону Харди-Вайнберга для европеоидной расы (таблица 2).

Таблица 2 - Частота встречаемости полиморфных вариантов гена 5-НТТLPR у больных по группам

Группа	N	LL	SL	SS	HWE p value
1	74	30(40,5%)	33(45%)	11(15%)	0,217
2	67	23(34%)	29(43%)	15(22%)	0,217
3	44	18(41%)	18(41%)	8(18%)	0,217
4	48	17(35%)	24(50%)	7(15%)	0,217
5	45	21(47%)	20(44%)	4(9%)	0,217
6	47	16(33%)	24(52%)	7(15%)	0,217

В нашем исследовании было выявлено, что полиморфизм 5-НТТLPR гена SLC6A4 связан с эффективностью реабилитационных мероприятий. Больных, кого удалось замотивировать на прохождение стационарного этапа реабилитационной программы было больше среди пациентов с генотипами SL и SS во всех группах, хотя статистической разницы достичь не удалось ни для какой из групп (таблица 3).

Таблица 3 - Количество больных, прошедших стационарную реабилитацию, в зависимости от полиморфизма гена 5-НТТLPR по группам

Группа	N	LL	SL SS	p value*
1	81	25(31%)	28(35%)	<0,451
2	67	15(22%)	30(45%)	<1,000

3	44	10(23%)	14(32%)	<1,000
4	48	9(19%)	20(42%)	<0,814
5	45	15(33%)	16(36%)	<0,878
6	47	12(26%)	17(37%)	<0,391

*p-value - критерий Хи2 Пирсона

Среди пациентов с генотипами SS и SL больше человек, прошедших полный курс амбулаторного этапа реабилитационной программы после выписки из стационара (таблица 4). Статистическая разница достигнута между пациентами с генотипом LL и SL+SS 2 группы (p<0,039) и 4 группы (p<0,004).

Таблица 4 - Количество больных, прошедших амбулаторный этап реабилитации, в зависимости от полиморфизма гена 5-HTTLPR по группам

Группа	N	LL	SL+SS	p-value*
1	74	27(36%)	38(51%)	<0,172
2	67	19(28%)	34(51%)	<0,039
3	44	4(9%)	10(23%)	<0,109
4	48	5(10%)	19(40%)	<0,004
5	45	10(22%)	13(29%)	<0,532
6	47	14(30%)	26(56%)	<0,144

*p-value - критерий Хи2 Пирсона

Длительность ремиссии отличалась среди пациентов с разными генотипами в разных группах. У большинства пациентов наиболее продолжительные ремиссии наблюдались у больных с генотипом SL+SS полиморфного гена 5-HTTLPR. Только у больных, употреблявших вместе с психостимуляторами каннабиноиды, длительность ремиссий была больше у пациентов с генотипом LL (таблица 5).

Таблица 5 - Продолжительность ремиссий после лечения у больных с разными генотипами гена 5-HTTLPR по группам

Группа	N	Генотипы.		p-value*
		Среднее значение ± стандартное отклонение, мес.		
		LL	SL+SS	
1	81	8,86 ± 4,99	9,37 ± 4,48	<0,779

2	67	9,68 ± 4,30	8,77 ± 5,19	<0,838
3	44	5,59 ± 5,16	6,06 ± 5,22	<1,000
4	48	4,69 ± 4,64	7,06 ± 4,87	<0,125
5	45	6,57 ± 4,97	8,78 ± 4,99	<0,181
6	47	7,05 ± 4,77	10,33 ± 3,39	<0,081

*p-value – U-критерий Манна-Уитни

Более эффективная мотивационная работа с большими, имеющими генотипы SL и SS полиморфного гена 5-HTTLPR, может быть связана с тем, что у данных больных была более эффективна комбинированная психофармакотерапия, которая эффективно стабилизировала психический статус больных и помогала длительное время избегать обострения генерализованного патологического влечения к ПАВ. В результате эти больные дольше оставались в программе реабилитации, чем больные с монотерапией СИОЗС.

Таким образом, выявлено влияние полиморфизма гена SLC6A4 (rs3813034) на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов.

Полиморфные варианты гена, кодирующего рецептор к серотонину HTR2A были распределены среди больных согласно закону Харди-Вайнберга (таблица 6).

Таблица 6 - Частота встречаемости полиморфных вариантов гена HTR2A у больных по группам

Группа	N	GG	GA	AA	IIWE p-value
1	81	34(42%)	37(46%)	10(12%)	0,393
2	67	23(34%)	31(46%)	13(19%)	0,393
3	44	12(27%)	23(52%)	10(23%)	0,393
4	48	16(33%)	21(44%)	11(23%)	0,393
5	45	16(36%)	22(49%)	7(16%)	0,393
6	47	17(37%)	23(48%)	7(15%)	0,393

Пациентов, которых удалось замотивировать на прохождение реабилитации в стационарных условиях, было больше с генотипами GA и AA гена серотонинового рецептора 2A в большинстве обследованных групп (таблица 7).

Таблица 7 - Количество больных прошедших стационарную реабилитацию в зависимости от полиморфизма гена HTR2A по группам

Группа	N	GG	GA+AA	p-value*
1	81	24(30%)	29(36%)	<0553

2	67	15(22%)	30(45%)	<1,000
3	44	6(14%)	18(41%)	<1,000
4	48	15(31%)	14(29%)	<0,352
5	45	11(24%)	20(44%)	<0,730
6	47	14(30%)	16(33%)	<0,515

*p-value - критерий Хи2 Пирсона

Среди всех пациентов, включенных в исследование, было большинство с генотипами GA и AA гена серотонинового рецептора 2A, прошедших амбулаторный этап реабилитационной программы после выписки из стационара (таблица 8). Пациентов с генотипом GG, прошедших амбулаторный этап, было значительно меньше.

Таблица 8 - Количество больных прошедших амбулаторный этап реабилитации в зависимости от полиморфизма гена HTR2A по группам

Группа	N	GG	GA+AA	p-value*
1	81	28(35%)	37(46%)	<0,264
2	67	17(25%)	36(54%)	<0,009
3	44	7(16%)	23(52%)	<0,003
4	48	10(21%)	14(29%)	<0,414
5	45	4(9%)	12(27%)	<0,046
6	47	16(33%)	24(52%)	<0,297

*p-value - критерий Хи2 Пирсона

При этом статистической разницы удалось добиться при сравнении количества пациентов, прошедших амбулаторный этап реабилитации, с генотипами GG и GA+AA во 2, 3 и 5 группах ($p < 0,009$, $p < 0,003$ и $p < 0,046$ соответственно).

Если рассматривать такой показатель как длительность ремиссий после лечения, то результаты отличались в зависимости от употребляемого ПАВ вместе с психостимуляторами. У больных 1 группы с генотипами GA и AA гена серотонинового рецептора 2A, и употреблявших только психостимуляторы, наблюдались самые продолжительные ремиссии из всей выборки. В других группах наиболее продолжительные ремиссии после лечения наблюдались у пациентов с генотипом GG (таблица 9).

Таблица 9 - Продолжительность ремиссий после лечения у больных с разными генотипами гена HTR2A по группам

Группа	N	Генотипы.		p-value*
		Среднее значение \pm стандартное отклонение, мес.		
		GG	GA+AA	

1	81	8,44 ± 5,06	9,66 ± 4,38	<0,229
2	67	9,56 ± 4,58	8,14 ± 5,44	<0,202
3	44	5,82 ± 5,27	5,76 ± 5,16	<1,000
4	48	6,57 ± 4,89	6,00 ± 4,95	<0,780
5	45	8,73 ± 4,95	6,88 ± 5,06	<0,213
6	47	9,36 ± 4,54	7,29 ± 4,55	<0,238

*p-value – U-критерий Манна-Уитни

Это было связано с тем, что у большинства больных 2-6 групп психопатологическая симптоматика (по сравнению с больными 1 группы) была более интенсивной, у этих больных чаще встречался генотип GG полиморфного варианта гена HTR2A и была эффективна комбинированная психофармакотерапия для предотвращения обострения патологического влечения к наркотику (ПВН).

Таким образом, выявлено влияние полиморфизма гена HTR2A (rs6311) на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов.

Частота распределения полиморфных вариантов гена, кодирующего рецептор к серотонину HTR2C не подчинялась закону Харди-Вайнберга, так как этот ген (rs6318) располагается на половой хромосоме (таблица 10). В общей выборке преобладали пациенты с генотипом G гена HTR2C.

Таблица 10 - Частота встречаемости полиморфных вариантов гена HTR2C у больных по группам

Группа	N	G	CG	C	HWE p-value
1	81	71(87%)	2(2,5%)	8(10%)	0,851
2	67	52(78%)	6(9%)	9(13%)	0,851
3	44	36(82%)	1(2%)	7(16%)	0,851
4	48	38(79%)	2(4%)	8(17%)	0,851
5	45	35(78%)	4(9%)	6(13%)	0,851
6	47	42(89%)	2(4%)	4(7%)	0,851

Среди пациентов, прошедших реабилитационную программу в стационарных условиях было больше больных с генотипом G гена серотонинового рецептора 2C (HTR2C) (таблица 11). Статистической разности между генотипами не было достигнуто ни в какой из групп.

Таблица 11 - Количество больных прошедших стационарную реабилитацию в зависимости от полиморфизма гена HTR2C по группам

Группа	N	G	CG+C	p-value*
--------	---	---	------	----------

1	81	45(56%)	8(10%)	<0,497
2	67	34(51%)	11(16%)	<0,314
3	44	21(48%)	3(7%)	<0,549
4	48	24(50%)	5(10%)	<0,968
5	45	24(53%)	7(16%)	<0,333
6	47	24(52%)	11(11%)	<0,937

*p-value - критерий Хи2 Пирсона

Пациентов, прошедших амбулаторный этап реабилитационной программы после выписки из стационара, было больше с генотипом G, по сравнению с генотипами CG+C (таблица 12). При чем во всех группах была получена статистическая разница между генотипами.

Таблица 12 - Количество больных прошедших амбулаторный этап реабилитации в зависимости от полиморфизма гена HTR2C по группам

Группа	N	G	CG+C	p-value*
1	81	57(70%)	8(10%)	<0,001
2	67	42(62%)	11(16%)	<0,001
3	44	12(27%)	2(5%)	<0,008
4	48	20(42%)	4(8%)	<0,001
5	45	18(40%)	5(11%)	<0,007
6	47	33(70%)	7(15%)	<0,002

*p-value - критерий Хи2 Пирсона

По продолжительности ремиссии после лечения показатели разделились. Самые продолжительные ремиссии наблюдались у больных 1 группы с генотипом G (таблица 13). У большинства больных 2-6 групп наиболее продолжительные ремиссии наблюдались у пациентов с генотипами CG и C гена HTR2C. У большинства больных 2-6 групп была наиболее выражена психопатологическая симптоматика, при этом была малоэффективна монотерапия Эсциталопрамом, а наиболее эффективна комбинированная психофармакотерапия. Это позволило данным больным длительное время избегать обострения ПВН. Статистической разницы для генотипов G и CG+C достигнуто не было ни для какой из групп.

Таблица 13 - Продолжительность ремиссий после лечения у больных с разными генотипами гена HTR2C по группам

Группа	N	Генотипы.		p-value*
		Среднее значение ± стандартное отклонение, мес.		
		G	CG+C	
1	81	10,50 ± 3,81	8,96 ± 4,79	<0,418

2	67	8,77 ± 5,12	10,31 ± 3,75	<0,344
3	44	5,78 ± 5,15	5,75 ± 5,39	<0,915
4	48	6,37 ± 4,92	5,78 ± 4,94	<0,778
5	45	7,19 ± 5,14	9,43 ± 4,39	<0,213
6	47	7,71 ± 4,72	10,50 ± 3,00	<0,238

*p-value – U-критерий Манна-Уитни

Таким образом, выявлено влияние полиморфизма гена HTR2C (rs6318) на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов.

Было установлено, что во всех группах больше всего пациентов с гомозиготным (GG) генотипом гена, кодирующего BDNF, частота встречаемости полиморфизмов гена BDNF (rs6265) соответствовала закону Харди-Вайнберга для европеоидной расы (таблица 14).

Таблица 14 - Количество пациентов с разными генотипами гена BDNF по группам

Группа	N	GG	GA	AA	HWE p-value
1	74	50(68%)	20(27%)	4(5%)	0,491
2	67	42(63%)	19(28%)	6(9%)	0,491
3	44	27(61%)	12(27%)	5(11%)	0,491
4	48	33(69%)	13(27%)	2(4%)	0,491
5	45	30(67%)	10(22%)	5(11%)	0,491
6	47	26(55%)	16(34%)	5(11%)	0,491

Пациентов, прошедших стационарный этап реабилитации, было больше среди больных с гомозиготным генотипом (GG) гена BDNF (таблица 15).

Таблица 15 - Количество пациентов, прошедших стационарный этап реабилитации, с разными генотипами гена BDNF по группам

Группа	N	GG	GA+AA	p-value*
1	74	39 (53%)	14 (19%)	p
2	67	34 (51%)	11 (16%)	p
3	44	14 (32%)	10 (23%)	p

4	48	20 (42%)	9 (19%)	p
5	45	22 (49%)	9 (20%)	p
6	47	17 (37%)	14 (30%)	p

*p-value - критерий Хи2 Пирсона

Статистической разницы удалось добиться для пациентов 2 группы (N=67) между больными с генотипом GG и GA+AA (p=0,013).

Среди пациентов с гомозиготным генотипом (GG) гена, кодирующего BDNF, было статистически больше больных, прошедших амбулаторный этап реабилитации после стационарного во всех группах. Статистически значимая разница была выявлена между генотипами GG и GA+AA у

п
а

ц Таблица 16 - Количество пациентов, прошедших амбулаторный этап
и реабилитации, с разными генотипами гена BDNF по группам

Группа	N	GG	GA+AA	p-value*
1	74	46 (62%)	19 (26%)	p
2	67	33 (49%)	14 (21%)	p
3	44	9 (20%)	5 (11%)	p
4	48	17 (35%)	7 (15%)	p
5	45	15 (33%)	8 (18%)	p
6	47	12 (44%)	7 (15%)	p

*p-value - критерий Хи2 Пирсона

г

Р По такому параметру как длительность ремиссии после лечения среди больных 1 и 2 групп преобладали пациенты с генотипом GG гена BDNF. В других группах наоборот наиболее продолжительные ремиссии после лечения наблюдались у пациентов с генотипами GA и AA (таблица 17). Статистически значимой разницы ни для какой из групп достигнуто не было.

(

Р Таблица 17 - Продолжительность ремиссий после лечения у больных с
= разными генотипами гена BDNF по группам

Группа	N	Генотипы.		p-value*
		Среднее значение ± стандартное отклонение, мес.		
		GG	GA+AA	
1	74	9,91 ± 4,23	7,72 ± 5,29	0,062
2	67	9,69 ± 4,36	7,96 ± 5,67	0,400
3	44	5,52 ± 5,28	6,25 ± 4,97	0,517

,

4	48	6,00 ± 4,94	6,80 ± 4,87	0,592
5	45	6,90 ± 5,17	9,60 ± 4,22	0,136
6	47	8,00 ± 4,72	8,27 ± 4,58	0,878

*p-value – U-критерий Манна-Уитни

Таким образом, выявлено влияние полиморфизма гена нейротрофического фактора головного мозга (BDNF, rs6265) на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов.

Выделение персонализированных реабилитационных профилей пациентов с зависимостью от психостимуляторов

В результате комплексного анализа большого набора данных: наследственной отягощенности, коморбидных расстройств, клинических и динамических параметров зависимости от психостимуляторов, сочетанного употребления ПАВ, результатов генотипирования (полиморфные варианты генов, контролирующих работу серотониновой системы головного мозга, нейропластические процессы головного мозга) и результатов лечения и реабилитации были выделены персонализированные реабилитационные профили пациентов:

первый профиль: больные с низким уровнем наследственной отягощенности наркологическими и психическими заболеваниями, не имеющие расстройства личности, зависимые только от психостимуляторов. У пациентов этого профиля определяются генотипы SL и SS гена SLC6A4 (rs3813034); генотипы GA и AA гена HTR2A (rs6311); генотипы G гена HTR2C (rs6318); генотипы GG гена BDNF (rs6265). В соответствии с этими данными у пациентов этого профиля эффективна стандартная мотивационная работа нахождение как амбулаторной, так и стационарной реабилитации с целью достижения наиболее длительной ремиссии.

второй профиль: больные с высокой наследственной отягощенностью наркологическими заболеваниями, имеющие расстройство личности, зависимые от психостимуляторов и других ПАВ (каннабиноиды, опиоиды, алкоголь, их сочетания). У пациентов этого профиля определяются генотипы SL и SS гена SLC6A4 (rs3813034); генотипами GA и AA гена HTR2A (rs6311); генотипом G гена HTR2C (rs6318); генотипом GG гена BDNF (rs6265). Для таких пациентов эффективна усиленная мотивационная работа (выездная мотивационная интервенция, семейная мотивационная интервенция), направленная нахождение реабилитации

только в стационарных условиях. В этом профиле можно выделить особую группу пациентов, отличающихся по клиническим и генетическим параметрам. У пациентов, зависимых от психостимуляторов в сочетании с каннабиноидами, выявлен особый генотип LL гена SLC6A4 (rs3813034) и генотип GG гена BDNF (rs6265). А у пациентов, зависимых от психостимуляторов в сочетании с опиоидами, алкоголем и сразу несколько ПАВ, выявлены генотипы SL и SS гена SLC6A4 (rs3813034); генотип GG гена HTR2A; генотипы CG и C гена HTR2C (rs6318); генотипы GA и AA гена BDNF (rs6265). Оказалось, что в этой группе после прохождения стационарной реабилитации, эффективна только усиленная психотерапевтическая работа для поддержания ремиссии на этапе амбулаторной реабилитации. Необходимы дополнительные сессии семейной, групповой и индивидуальной психотерапии.

третий профиль: больные с высокой наследственной отягощенностью психическими заболеваниями, имеющие коморбидную патологию (шизотипическое расстройство, депрессивный эпизод, генерализованное тревожное расстройство), зависимые от психостимуляторов. У пациентов этого профиля определяются генотипы SL и SS гена SLC6A4 (rs3813034); генотипы GA и AA гена HTR2A (rs6311); генотипы G гена HTR2C (rs6318); генотип GG гена BDNF (rs6265). Пациенты этого профиля отличаются особой тяжестью коморбидной патологии, показывают хорошие результаты лечения только при усиленной мотивационной работе с привлечением семьи и прохождением реабилитации в стационарных условиях. Среди них есть группа пациентов с генотипами SL и SS гена SLC6A4 (rs3813034); генотипом GG гена HTR2A (rs6311); генотипами CG и C гена HTR2C (rs6318); генотипами GA и AA гена BDNF (rs6265), у которых ещё более сложно поддержать ремиссию. Эффективна только усиленная психотерапевтическая работа в рамках последующей амбулаторной реабилитации для поддержания ремиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлена взаимосвязь некоторых клинических характеристик пациентов с зависимостью от психостимуляторов, эффективности мотивационной работы специалистов, направленной нахождение пациентами программы реабилитации, длительности ремиссий и полиморфизмом в генах, контролирующей работу серотониновой системы и нейропластических процессов головного мозга. Это позволяет выделить персонализированные реабилитационные профили пациентов с зависимостью от психостимуляторов.

Первый профиль – больные с низким уровнем наследственной отягощенности наркологическими и психическими заболеваниями, не имеющие расстройства личности, зависимые только от психостимуляторов. У пациентов этого профиля эффективна стандартная мотивационная работа на протяжении как стационарной, так и амбулаторной реабилитации с целью достижения наиболее длительной ремиссии.

Второй профиль – больные с высокой наследственной отягощенностью наркологическими заболеваниями, имеющие расстройство личности, зависимые от психостимуляторов и других ПАВ (каннабиноиды, опиоиды, алкоголь, их сочетания). Для этих пациентов эффективна усиленная мотивационная работа (выездная мотивационная интервенция, семейная мотивационная интервенция), направленная на прохождение реабилитации только в стационарных условиях.

В этом же профиле выделена особая группа пациентов, отличающихся по клиническим и генетическим параметрам: пациенты, зависимые от психостимуляторов в сочетании с каннабиноидами, и пациенты, зависимые от психостимуляторов в сочетании с опиоидами, алкоголем и сразу несколькими ПАВ. Для этой группы после прохождения стационарной реабилитации эффективна только усиленная психотерапевтическая работа для поддержания ремиссии на этапе амбулаторной реабилитации (необходимы дополнительные сессии семейной, групповой и индивидуальной психотерапии).

Третий профиль – больные с высокой наследственной отягощенностью психическими заболеваниями, имеющие коморбидную психическую патологию (шизотипическое расстройство, депрессивный эпизод, генерализованное тревожное расстройство), зависимые от психостимуляторов. Пациенты этого профиля отличаются особой тяжестью коморбидной патологии, показывают хорошие результаты лечения только при усиленной мотивационной работе с привлечением семьи и прохождением реабилитации в стационарных условиях.

Среди них выделяется группа пациентов, у которых ещё более сложно поддержать ремиссию. Эффективна лишь усиленная психотерапевтическая работа в рамках последующей амбулаторной реабилитации для поддержания ремиссии.

Выделенные персонализированные реабилитационные профили пациентов с зависимостью от психостимуляторов позволят практикующим специалистам использовать в своей работе не только клинические характеристики больных с зависимостью от психостимуляторов, но и данные генотипирования для максимально эффективного и

дифференцированного подхода к лечению и реабилитации. Использование персонализированных реабилитационных профилей позволит составлять индивидуальный план лечения и реабилитации, повысить эффективность лечения, использовать полученные данные для профилактики и ранней диагностики.

Кроме того, это даст возможность организаторам здравоохранения в наркологии перераспределить нагрузку системы медицинской реабилитации в зависимости от профиля, к которому относится тот или иной пациент.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оценка качества деятельности наркологической службы. / Е.А. Брюн, Е.А. Кошкина, М.С. Смирновская // Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению: сборник тезисов. - СПб., 2021. - С.1097-1099.
2. Всемирный доклад о наркотиках 2021: краткий обзор.URL: http://www.narkotiki.ru/5_98922.htm (дата обращения: 09.12.2021).
3. Полиморфизм гена CYP3A5*3 и уровень равновесной концентрации галоперидола при алкогольной зависимости / [М. Застрожин и др.] // Врач. - 2017. - № 9. - С. 52-55.

4. Связь профиля эффективности и безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиазепина с полиморфизмом CYP2D6*4 у пациентов с тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / [М.С. Застражин и др.] // Наркология. - 2018. - Том 17. - № 9. - С. 61-71.
5. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Психические и поведенческие расстройства вследствие злоупотребления психоактивными веществами. Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике. Руководство для практикующих врачей / под общей ред.: чл-корр. РАМН Ю.А. Александровского, проф. Н.Г. Незнанова. - М.: Литттера, 2014. – С. 582-692.
6. Наркология: национальное руководство. 2-е издание, переработанное и дополненное / под ред.: Н.Н. Иванец, И.П. Анохина, М.А. Винникова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 944с.
7. Эффективность комплексной реабилитационной программы и генетический риск развития наркологических заболеваний: пилотное исследование / [Р.Н. Исаев и др.] // Вопросы наркологии. – 2015. – № 1. – С. 57—71
8. Кибитов А.О. Поиск молекулярно-генетических маркеров высокого риска наркологических заболеваний / А.О. Кибитов, В.М. Бродянский, И.П. Анохина // Вопросы наркологии. – 2015. - №5. – С. 85-98.
9. Кибитов А.О. Болезни зависимости от психоактивных веществ как «фармакогенетические» заболевания / А.О. Кибитов // Вопросы наркологии. - 2017. - №4-5. - С 129-152.
10. Негативное влияние семейной отягощенности на готовность стационарных пациентов с наркотической зависимостью к прохождению реабилитационной программы / [А.О. Кибитов и др.]// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Том 118. – № 2. – С. 65 – 73.
11. Крупицкий Е.М. Фармакогенетика химических зависимостей / Е.М. Крупицкий, Э.А. Ахметова, А.Р. Асадуллин // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. - 2019. - № 4-1. - С.12-20.
12. Проблемы и перспективы внедрения фармакогенетического тестирования в реальной клинической практике в Российской Федерации / Р.Ф. Насырова, В.С. Добродеева, С.Д. Скопин и др. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии – 2020 - №3. – С. 6-12.

13. Перегуд Д.И. Дисбаланс нейротрофического фактора мозга (BDNF) как фактор патогенеза алкогольной зависимости / Д.И. Перегуд, Л.Ф. Панченко, Н.В. Гуляева // Вопросы наркологии. – 2016. – №9-10. – С. 29–41.
14. Исследование вклада полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов HTR2A и HTR2C в развитие алкогольной зависимости / [Е.А. Полтавская и др.] // Успехи современной науки и образования. – 2016. – Том 8. - №12. – С. 26-31.
15. Влияние полиморфизма гена нейротрофического фактора головного мозга на эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов / [К.Н. Поплевченков и др.] // Неврологический вестник. – 2021. Том LIII. - вып. 3. - С. 25–32.
16. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Синдром зависимости от психоактивных веществ. Клинические рекомендации. URL: <https://narcologos.ru/file/10/001/001560.pdf> (дата обращения: 09.12.2021).
17. Рохлина, М. Л. Наркомании. Токсикомании: психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ / М.Л. Рохлина. - Москва: Литтерра, 2010. - 255 с.
18. Клинические и генетические маркеры риска развития острых алкогольных психозов и судорожных припадков у больных алкогольной зависимостью // [С.А. Шувалов и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2014. – № 6. – С. 41—50.
19. Human BDNF rs6265 polymorphism as a mediator for the generalization of contextual anxiety / [M. Andreatta et al.] // J Neurosci Res. – 2019. – Vol. 97. – N3. – P. 300–312.
20. 5-httlpr genetic variant and major depressive disorder: a review / [C. Fratelli et al.] // Genes. – 2020. – vol.11. - №11. – p. 1-21.
21. Glasner-Edwards S. Evidence-based practices in addiction treatment: review and recommendations for public policy / S. Glasner-Edwards, R. Rawson // Health Policy. – 2010. – Vol. 97, №2–3. – P. 93–104.
22. The first decade of the national drug abuse treatment clinical trials network: bridging the gap between research and practice to improve drug abuse treatment / [B. Tai et al.] // Journal of Substance Abuse Treatment. – 2010. –Vol.38,№1. – P. 4–13.

23. The Reward Circuit: How the Brain Responds to Methamphetamine. National Institute on Drug Abuse (NIDA). URL: <https://www.drugabuse.gov/videos/reward-circuit-how-brain-responds-to-methamphetamine> (дата обращения 09.12.2021).