

# Наследственный алкоголизм: количественная оценка траектории развития

КИБИТОВ А.О.

к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики

ЧУПРОВА Н.А.

н.с. лаборатории молекулярной генетики

Национальный научный центр наркологии Минздравсоцразвития РФ,

119002, Москва, М. Могильцевский пер., 3, тел. 8-(499)241-0465, e-mail: druggen@mail.ru

*Изучалось влияние семейной отягощённости и её степени (плотности) на возрастные, динамические и качественные параметры развития зависимости от алкоголя, а также на их взаимную связь. Выявлены различные траектории развития заболевания в зависимости от степени семейной отягощённости по алкоголизму. В общем массиве больных алкоголизмом чем выше плотность (степень) семейной отягощённости по наркологическим заболеваниям, тем в более раннем возрасте происходят важнейшие моменты (критические точки) становления заболевания: знакомство с алкоголем, начало систематического злоупотребления (максимальное влияние плотности отягощённости), развитие алкогольного абстинентного синдрома (ААС). Длительность периодов между критическими точками также сокращается, в наибольшей степени — период между первыми пробами алкоголя и началом систематического злоупотребления. Выявлены диаметрально противоположные свойства траектории: при одинаково быстром формировании систематического употребления алкоголя ААС формируется столь же быстро только у больных с высокой плотностью отягощённости, и, напротив, замедленно у больных без отягощённости. Выявлена критическая роль возраста знакомства с алкоголем только для больных без отягощённости: чем раньше происходит знакомство, тем короче период формирования зависимости. Для больных с высокой степенью генетической нагрузки всякая связь ремиссий с траекторией развития заболевания утрачена, что, возможно, свидетельствует о крайне негативном прогнозе и подчёркивает своеобразие этой категории больных.*

**Ключевые слова:** генетика алкоголизма, семейная отягощённость, траектория развития зависимости от алкоголя, наследственность

## Введение

**Х**орошо известно, что употребление психоактивных веществ (ПАВ) является необходимым, но не достаточным условием возникновения наркологических заболеваний: необходимо сочетание трёх групп индивидуальных факторов: биологических (генетических), личностных (черты личности, темперамент и характер) и социальных (особенности развития и социального функционирования индивидуума).

Согласно данным классической медицинской генетики, вклад наследственных факторов в развитие зависимости от ПАВ составляет 40—70% [15, 17]. С учётом значительного генетического контроля черт личности и характера, а также опосредованного влияния черт личности и индивидуального типа стрессорных реакций, также имеющих генетическую компоненту, на уровень социального функционирования [4] роль генетических факторов ещё более возрастает и приобретает критическое значение для конкретного человека.

Основным результатом генетических исследований болезней зависимости от ПАВ стало понимание важнейшей роли наследственности в подверженности этим заболеваниям, что позволило сформулировать представление о биологической предрасположенности

к развитию зависимости от ПАВ, которая носит врождённый характер и закреплена генетически [1, 2, 14, 20, 31].

Современная медицинская генетика относит болезни зависимости от ПАВ к обширному классу болезней с наследственным предрасположением, для которых характерны прогрессивность течения, ремиттирующий характер и нарастание тяжести симптоматики с возрастом больного [3]. Для многих болезней предрасположения (бронхиальная астма, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и пр.) выявлены наследственные формы, обладающие своеобразным клиническим профилем, или фенотипом. Обязательным условием выделения таких форм является обнаружение высокой степени семейной отягощённости по данному заболеванию. Логично и оправданно предположить существование подобных наследственных форм и для наркологических заболеваний.

Под *клиническим фенотипом* следует понимать набор клинических параметров развития заболевания, в нашем случае, зависимости от ПАВ, связанных с генетическим влиянием — семейной отягощённостью. Вопрос о фенотипе болезней предрасположения (мультифакториальных и полигенных заболеваний) сложен даже в практике соматической патологии, а в области психопатологии он приобретает особую труд-

ность. Как известно, нет возможности включения в дефиницию клинико-лабораторных показателей и других инструментальных методик, а большинство представлений о патогенезе психических расстройств, в том числе болезней зависимости от ПАВ, носит гипотетический характер.

Существование особой, «наследственной» формы болезней зависимости от ПАВ, по крайней мере в рамках алкоголизма, интуитивно признаётся большинством исследователей. Генетическая предрасположенность повышает риск возникновения клинических форм заболевания, и следующий и наиболее важный вопрос состоит в выявлении этих форм, находящихся в причинно-следственной связи с генетической предрасположенностью. Исторически в этом плане наиболее изучен алкоголизм, основная масса данных касается вариантов и типов этого вида зависимости от ПАВ.

На сегодняшний день в систематике наркологических заболеваний такие формы не выделяются [7] и клиническая картина «наследственной» зависимости размыта и слабо дифференцирована. Общеизвестное представление о раннем начале заболевания и большей тяжести течения у больных с отягощённой наследственностью носит приблизительный характер: разные авторы под «ранним» началом подразумевают и раннее знакомство с ПАВ, и раннее начало злоупотребления, и раннее формирование абстинентного синдрома, как правило, без корректного количественного анализа возрастных и динамических характеристик развития зависимости. В отношении тяжести заболевания также имеется ряд трактовок, от тяжести абстинентного синдрома до оценок социальных, личностных и криминальных последствий злоупотребления ПАВ [29].

Блестящие клинические наблюдения «семейного», или «наследственного», типа алкоголизма (тип 2 по [14] и тип В по [13], который манифестирует рано и течёт тяжело, устойчив к стандартным терапевтическим схемами и имеет значительно худший прогноз, так и не привели к строгому определению наследственной формы заболевания [12]. Понятие *семейный алкоголизм* по-прежнему описательное и отражает представление об особом типе алкоголизма, часто, но не всегда, связанном с семейной отягощённостью и «накоплением» склонности к алкоголизму в ряду поколений [17, 25]. Нет достоверных данных о прямой связи выраженной семейной отягощённости по алкоголизму и «семейным» типом алкоголизма [15], не выявлены и не валидизированы специфические клинические характеристики «семейного» алкоголизма, существует явная двойственность в оценках связи отягощённости и клинической картины заболевания [27].

Выделяются также типы «истинного» и «реактивного алкоголизма», условно называемые некоторыми авторами «биологический» и «социальный» по аналогии с классификацией депрессивных расстройств [12, 27, 30]. Прежде всего, имеется в виду выраженность «биологического радикала» в клинической картине, однако вновь нет валидных клинических критериев разделения этих типов заболевания, не идет речь и о возможностях количественной оценки этих критериев и, что особенно важно, их взаимосвязи.

Практически всё, что дал синтез результатов «наследственного» подхода и клинического анализа отечественных и зарубежных авторов прошлого века [10, 11, 17, 24, 27, 30], сводится к следующему: «семейная» форма алкоголизма характеризуется более ранним началом, манифестация заболевания приходится на более ранний возраст; течение «семейной» формы более быстрое и более тяжёлое по сравнению с «несемейной» формой. Такая «паллиативная» формулировка различий на сегодняшний день единственная, несмотря на выраженный описательный характер. В то же время видно, что основой различий признаётся некий «динамический» признак, связанный с общепринятым в отечественной психиатрии и наркологии понятием *прогредиентность*, но не являющийся его аналогом, особенно с учётом исходного психиатрического значения самого термина.

Представляется необходимым количественно оценить специфические черты «наследственного» алкоголизма, в частности путём анализа влияния семейной отягощённости на клинические параметры развития заболевания.

Через этап знакомства с алкоголем в популяционно детерминированном возрасте и обстоятельствах проходят все члены популяции, и лишь часть из них становятся больными. В этом аспекте наибольший интерес, с точки зрения генетики алкоголизма и генетического контроля процесса становления зависимости от алкоголя, представляет собой период с момента знакомства с алкоголем до появления сформированного ААС («траектория» развития зависимости). Описание траектории возможно с помощью набора простых клинических параметров (возрастных, динамических и качественных), совокупность которых позволяет выявить различия между вариантами развития зависимости как у отдельных индивидуумов, так и в групповых исследованиях значительного объёма [9].

Количественный анализ необходим также и при рассмотрении показателей семейной отягощённости пациентов, сам факт которой является наиболее зримым, клинически доступным и анамнестически легко выявляемым фактором, позволяющим предполагать наличие биологической (генетической) предрасположенности. Семейная отягощённость признана значительным фактором риска для развития алкоголизма

[18, 29], однако далеко не всегда предопределяет развитие алкоголизма [17, 24] и, наоборот, не все больные имеют семейную отягощённость [25].

Для целей количественной оценки имеет значение не только формальный факт наличия отягощённости, но и её количественная характеристика — степень (или плотность) отягощённости: количество случаев наркологических заболеваний в семье пациента [28]. Дихотомическое разделение (по типу «есть или нет») и представление о семейной отягощённости как о монопризнаке, порождает многочисленные разночтения, невозможность сравнения результатов, а часто и прямые ошибки. Клинический анализ выявляет широкий спектр плотности отягощённости у наркологических больных — от 1 до 6—9 больных в семье [9]. Показано, что плотность алкоголизма является наиболее значимым предвестником развития алкоголизма, в том числе раннего [21].

Целью настоящего исследования стало изучение влияния семейной отягощённости и её степени (плотности) на возрастные, динамические и качественные параметры развития зависимости от алкоголя, а также на их взаимную связь. Согласно нашей гипотезе, семейная отягощённость и её степень изменяют характер и силу внутренних взаимосвязей между клиническими параметрами развития зависимости. В этом случае у больных алкоголизмом с разной степенью выраженности семейной отягощённости, возможно, будут выявлены различия во взаимосвязи этих параметров, что позволит дать количественную оценку траектории развития «наследственного» алкоголизма».

### Пациенты и методы

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, эндогенные депрессивные расстройства, суицидальные попытки) были исключены из исследования.

#### Источники данных

На каждого пациента лечащий врач заполнял специально разработанную анкету [8], включающую анамнестические данные: о семейной отягощённости по наркологическим и психическим заболеваниям, о начале, развитии и течении заболевания, о количестве амбулаторных обращений и госпитализаций, о длительности терапевтических ремиссий. Результаты обработки анкет послужили первичными данными для формирования групп сравнения и анализа клинических параметров траектории развития заболевания.

#### Группы пациентов

У всех пациентов оценивались показатели семейной отягощённости по наркологическим заболеваниям. Первично общая когорта пациентов была разделена на подгруппы: FН0 (без семейной отягощённости) и FН (наличие семейной отягощённости).

В целях выявления эффектов «накопления» наркологической патологии в семье для каждого отягощённого больного (FН-группа) был произведён расчёт степени отягощённости: количество кровных родственников с наркологической патологией в семье пациента. Расчёт проводился без учёта степени родства, учитывая ограниченную надёжность интервьюирования больного и его родственников (как правило, матери) как метода сбора информации о семейной отягощённости, и вероятность как ложноположительных, так и ложноотрицательных данных.

Больных с одним кровным родственником с наркологической патологией оказалось в нашей выборке достаточно много, что и обусловило выделение отдельной группы таких больных (FН1, «средняя» степень отягощённости). Остальные больные, для которых степень отягощённости была равна или превышала значение 2 (два больных родственника и более) составили группу FН2 («высокая» степень отягощённости).

#### Клинические параметры и траектория развития зависимости

В целях выявления и сопоставления клинических фенотипов зависимости от ПАВ нами была разработана система формализованных клинических параметров, описывающих траекторию процесса развития зависимости. Термин *траектория* подчёркивает «физический смысл» построения клинического фенотипа как описания процесса и позволяет отделить применяемый подход от клинического понятия *динамика заболевания*.

Период развития зависимости рассматривался как простой динамический процесс (траектория), характеризующийся поступательным движением с критическими точками, по достижении которых происходят необратимые качественные изменения характера заболевания («точки невозврата»). В качестве финальной точки, когда формирование зависимости завершено, мы использовали момент появления сформированного ААС. Ряд клинических аспектов остался за рамками нашего рассмотрения в силу их скорее «метаболического» либо «токсикологического» происхождения, вряд ли имеющего отношение к генетике: первичная и изменённая в процессе развития зависимости толерантность, тип потребления алкоголя, характер и периодичность запоев и тяжесть синдрома отмены.

Клинические параметры должны быть максимально объективными — данные для установления значения параметра легко доступны в стандартной истории болезни либо могут быть получены в ходе беседы с пациентом и не зависят от индивидуальной врачебной оценки. Возможно численное выражение параметров либо простое подразделение на категории, важна максимальная простота при расчёте и оценке значений параметров. Совокупность клинических параметров и диапазонов их значений должна давать возможность описания максимально полного клинического континуума — траектории процесса развития зависимости от ПАВ.

Согласно характеру отражаемых процессов, клинические параметры были сгруппированы в три группы (в скобках указаны краткие названия параметров, используемые далее в таблицах и рисунках).

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

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

*Качественные параметры:*

- *длительность ремиссии* — средняя длительность терапевтической ремиссии. Расчёт производился в отдельной выборке больных, для которых текущая госпитализация на момент исследования не была первой и/или которые получали специализированную наркологическую помощь амбулаторно. Спонтанные

ремиссии не принимались в расчёт в силу ненадёжности данных либо их возникновения по независящим от больного причинам (лишение свободы, тяжёлые операционные вмешательства и пр.);

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

- *итоговый балл отягощённости* — (количественный параметр), интегративная оценка степени семейной отягощённости. Рассчитывается как простая сумма случаев заболевания алкоголизмом в семье больного, учитываются только кровные родственники, страдающие (страдавшие) наркологической патологией. Степень родства не принимается во внимание для максимально полной характеристики степени отягощённости.

Распределение клинических параметров в общем массиве пациентов и данные описательной статистики представлены в табл. 1.

*Динамическая модель развития зависимости.* В нашей модели возрастные параметры (критические точки) рассматриваются независимо от динамических параметров («расстояний» между точками, длительности периодов между ними). Базовая модель предполагает линейный характер зависимости и жесткую связь между всеми параметрами, например, знакомство с ПАВ в раннем возрасте предполагает столь же

Таблица 1

Значения клинических параметров (N=548)

Параметр (ед. измерения)	Min.	Max.	Среднее	SD	Медиана	Мода
Возраст знакомства (полных лет)	5	28	16,16	2,43	16,0	16,0
Возраст начала злоупотребления (полных лет)	14	60	25,57	7,73	23	22
Возраст ААС (полных лет)	15	72	31,42	9,11	30	30
Скорость злоупотребления (лет)	0	44	9,41	7,07	7	5
Скорость ААС1 (лет)	0	37	5,85	5,74	5	1
Скорость ААС2 (лет)	1	52	15,26	8,6	14	9
Резистентность (баллы)	0,85	42,86	5,89	5,30	4,20	2,70
Ремиссия (n=247) (мес.)	0	72	8,28	9,61	6	12
Балл отягощённости (n=499) (баллы)	0	5	1,03	0,96	1	1

Примечание. SD — стандартное отклонение

раннее начало систематического злоупотребления и раннее формирование ААС, причём «расстояния» между критическими точками также коротки и линейно зависят и от самих возрастных параметров и от предшествующих периодов. Качественные интегративные параметры (средняя длительность терапевтической ремиссии и нормированная терапевтическая резистентность) тестируются в рамках модели на чувствительность и характер связи с возрастными и динамическими параметрами. Система взаимосвязей, полученная на общем массиве больных, тестируется на соответствие базовой модели, затем изучается система взаимосвязей для групп с разной плотностью отягощённости, которая также тестируется на соответствие базовой модели и сравнивается с общим массивом и другими группами.

#### Дизайн исследования

Проводили тестирование гипотез о линейной взаимосвязи параметров путём корреляционного анализа (непараметрический критерий Спирмена). На первом этапе в общей когорте больных проверяли наличие и достоверность связи степени семейной отягощённости по алкоголизму (в виде балла отягощённости) с клиническими параметрами траектории развития зависимости. На втором этапе проверяли наличие и достоверность связи в парах клинических параметров независимо в общем массиве больных и в группах больных с разной степенью отягощённости. Проводили анализ взаимосвязи параметров: сначала внутри групп параметров (возрастные, динамические, качественные), затем между группами (возрастные—динамические, возрастные и динамические с качественными).

#### Статистическая обработка

Для выявления связей между параметрами использовали корреляционный анализ, тестирующий гипотезу о наличии линейной зависимости между двумя параметрами. Результатом корреляционного анализа является вычисление коэффициентов корреляции (R) для каждой пары параметров. Абсолютное значение коэффициента корреляции пропорционально силе линейной связи между параметрами, отрицательное значение говорит о наличии обратной линейной зави-

симости. В связи с тем, что распределение значений ряда параметров в нашем массиве пациентов не удовлетворяло критериям нормального распределения, был применен непараметрический критерий Спирмена. С учётом возможных ошибок в идентификации степени (плотности) отягощённости, основанной исключительно на данных интервью самого больного и его ближайших родственников, рассматривались значения коэффициентов корреляции более 0,1 при уровнях значимости 0,05 и 0,01. Описательная статистика для каждого из клинических параметров и данные корреляционного анализа получены с использованием статистического пакета SPSS for Windows.

#### Результаты исследования

В нашей выборке 61% больных имел отягощённую наркологическую наследственность. Кроме того, 18% пациентов не смогли сообщить ничего о своей отягощённости либо её отсутствии. Простой расчёт показывает, что, возможно, из этой части пациентов также около 60% отягощены и тогда общая доля отягощённых больных составит 67% (табл. 2). Этот показатель существенно больше некоторых ранее полученных оценок [16], возможно, это результат более пристального внимания к фактору отягощённости при сборе анамнеза и отбора в исследование только стационарных пациентов.

#### Взаимосвязь клинических параметров со степенью отягощённости (табл. 3)

Базовым параметром в нашем исследовании стала степень (в баллах) отягощённости — неизменный признак, не зависящий от условий среды, личностных черт, микро- и макросоциального окружения больного. В общем массиве больных, без выделения групп с разной плотностью отягощённости, все возрастные параметры развития зависимости от алкоголя оказались достоверно связаны с баллом отягощённости, хотя значения коэффициентов корреляции не превышали 0,30.

Наибольшее значение R выявлено для возраста начала злоупотребления алкоголем ( $0,279, p < 0,01$ ), минимальное — для возраста знакомства с алкоголем ( $0,166, p < 0,01$ ). Среди динамических параметров наибольшее значение R ( $0,239, p < 0,01$ ) выявлено

Таблица 2

Распределение плотности семейной отягощённости в общем массиве больных алкоголизмом

Когорта больных алкоголизмом		FH0	FH	Подгруппы группы FH		НД
				FH1	FH2	
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%	—

для скорости злоупотребления, причём параметр скорость ААС оказался не связан с баллом отягощённости. Слабая, но достоверная корреляция выявлена между баллом отягощённости и терапевтической резистентностью (0,127,  $\rho < 0,01$ ) и слабая, но достоверная отрицательная корреляция с длительностью терапевтической ремиссии (0,149,  $\rho < 0,05$ ).

Таким образом, в общем массиве больных алкоголизмом, чем выше плотность (степень) семейной отягощённости по наркологическим заболеваниям, тем в более раннем возрасте происходят важнейшие моменты (критические точки) становления заболевания: знакомство с алкоголем, начало систематического злоупотребления (максимальное влияние плотности отягощённости), развитие ААС. Длительность периодов между критическими точками также сокращается, в наибольшей степени — «скорость развития злоупотребления»: период между первыми пробами алкоголя и началом систематического злоупотребления. Однако общая длительность развития зависимости («скорость ААС2»), период между знакомством с алкоголем и появлением ААС (критическая точка развития заболевания) оказался не связан с плотностью отягощённости. Этот факт заставляет пересмотреть известные представления о быстром развитии зависимости от алкоголя у больных с отягощённостью: быстро и пропорционально тяжести «генетического груза» развивается систематическое злоупотребление алкоголем, но не формирование ААС, что, возможно, не позволяет полноценно диагностировать алкоголизм и приводит к искажённым представлениям.

По мере увеличения плотности отягощённости («генетического груза») в общем массиве больных укорачивается средняя длительность терапевтических ремиссий и возрастает нормированная резистентность

к стандартной комплексной терапии в стационаре. Все эти факты подтверждают связь уровня тяжести «генетического семейного груза» и снижения терапевтического эффекта и ухудшения прогноза.

*Взаимосвязь параметров в общей группе больных и в группах с различной плотностью семейной отягощённости (табл. 4, рисунок)*

Далее мы провели анализ связи между клиническими параметрами в общем массиве больных и в группах, выделенных по степени семейной отягощённости.

*Взаимосвязь возрастных параметров.* Все возрастные параметры траектории развития зависимости от алкоголя (критические точки) находятся в жесткой положительной линейной взаимосвязи между собой, максимальная сила связи отмечена между возрастом формирования ААС и возрастом начала систематического злоупотребления. Система взаимосвязей удовлетворяет условиям модели и не зависит от плотности семейной отягощённости.

*Взаимосвязь динамических параметров.* Только в группе больных с высокой плотностью отягощённости зависимость скорости формирования ААС от скорости злоупотребления достоверно удовлетворяет условиям модели ( $R=0,271$ ,  $\rho < 0,01$ ). В остальных группах такой зависимости нет, а в группе без отягощённости существует обратная линейная зависимость средней силы ( $R=0,197$ ,  $\rho < 0,05$ ): для этих больных быстрое развитие злоупотребления приводит к замедленному формированию ААС (рис. А). В то же время, зависимость общей скорости ААС от скорости злоупотребления и скорости ААС полностью в рамках модели во всех группах сравнения.

Таблица 3

Влияние степени отягощённости на параметры развития зависимости от алкоголя в общем массиве больных: результаты корреляционного анализа (непараметрический критерий Спирмена)

Независимый параметр	Зависимый параметр	Значения коэффициентов корреляции
Балл отягощённости	<i>Возрастные параметры</i>	
	Возраст знакомства с алкоголем	0,166**
	Возраст начала злоупотребления алкоголем	0,279**
	Возраст формирования ААС	0,223**
	<i>Динамические параметры</i>	
	Скорость злоупотребления	0,239**
	Скорость развития ААС2	0,187**
	Скорость развития ААС	Нет
	<i>Качественные параметры</i>	
	Терапевтическая резистентность	0,127**
Длительность ремиссии	0,149*	
Примечание. * — $\rho < 0,05$ ; ** — $\rho < 0,01$		

Взаимосвязь клинических параметров траектории развития зависимости от алкоголя в группах больных с разной степенью семейной отягощённости

Клинические параметры		Значения коэффициентов корреляции (R)				
		Общая ко- горта	FH0	FH	Подгруппы группы FH	
					FH1	FH2
		N=548	N=164	N=335	N=207	N=128
<i>Взаимосвязь возрастных параметров</i>						
Возраст злоупотребления	Возраст знакомства	0,462**	0,545**	0,395**	0,386**	0,403**
Возраст ААС	Возраст знакомства	0,382**	0,443**	0,308**	0,334**	0,247**
	Возраст злоупотребления	0,798**	0,837**	0,775**	0,783**	0,772**
<i>Взаимосвязь динамических параметров</i>						
Скорость ААС (рис. А)	Скорость злоупотребления	<b>0,064</b>	<b>0,197*</b>	<b>0,027</b>	<b>0,101</b>	<b>0,271**</b>
Скорость ААС2	Скорость злоупотребления	0,767**	0,796**	0,759**	0,742**	0,797**
	Скорость ААС	0,478**	0,305**	0,575**	0,467**	0,758**
<i>Взаимосвязь возрастных и динамических параметров</i>						
Скорость злоупотребления	Возраст знакомства (рис. В)	<b>0,099*</b>	<b>0,282**</b>	0,055	0,022	0,125
	Возраст злоупотребления	0,897**	0,936**	0,858**	0,881**	0,812**
Скорость ААС	Возраст знакомства (рис. С)	<b>0,069</b>	<b>0,278**</b>	<b>0,010</b>	<b>0,038</b>	<b>0,031</b>
	Возраст злоупотребления (рис. D)	<b>0,060</b>	<b>0,234**</b>	<b>0,041</b>	<b>0,072</b>	<b>0,253**</b>
	Возраст ААС	0,426**	0,210**	0,551**	0,431**	0,751**
Скорость ААС2	Возраст знакомства (рис. Е)	<b>0,117**</b>	<b>0,204**</b>	0,014	0,046	0,055
	Возраст злоупотребления	0,712**	0,751**	0,686**	0,697**	0,677**
	Возраст ААС	0,950**	0,954**	0,941**	0,941**	0,941**
Возраст ААС	Скорость злоупотребления	0,724**	0,784**	0,683**	0,675**	0,708**
<i>Взаимосвязь возрастных и динамических параметров с качественными</i>						
Резистентность	Возраст знакомства	<b>0,166**</b>	0,107	0,100	<b>0,137*</b>	0,033
	Возраст злоупотребления	0,305**	0,335**	0,227**	0,210**	0,243**
	Возраст ААС	0,362**	0,440**	0,273**	0,225**	0,339**
	Скорость злоупотребления	0,269**	0,326**	0,204**	0,179*	0,242**
	Скорость ААС	0,134**	0,159*	0,144**	0,101	0,221*
	Скорость ААС2	0,341**	0,439**	0,265**	0,221**	0,325**
		N=242	N=67	N=155	N=94	N=61
Длительность ремиссии	Возраст знакомства (рис. F)	0,119	<b>0,264*</b>	0,072	0,137	0,082
	Возраст злоупотребления	0,224**	0,282*	0,199*	0,269**	<b>0,025</b>
	Возраст ААС	0,268**	0,289*	0,269**	0,326**	<b>0,128</b>
	Скорость злоупотребления	0,217**	0,276*	0,202*	0,242*	<b>0,102</b>
	Скорость ААС	0,150*	<b>0,037</b>	0,229*	0,217*	<b>0,244</b>
	Скорость ААС2	0,249**	0,275*	0,259**	0,301**	<b>0,150</b>
<i>Взаимосвязь качественных параметров</i>						
Длительность ремиссии	Резистентность	0,076	0,091	0,007	0,048	0,121

Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  (непараметрический критерий Спирмена)

Таким образом, выявлена диаметрально противоположная зависимость для больных без отягощённости и больных с высокой плотностью отягощённости, не обнаруживаемая при анализе общего массива больных. Так, при одинаково быстром формировании систематического злоупотребления, ААС формируется столь же быстро только у больных с высокой плотностью отягощённости, и, напротив, замедленно у больных без отягощённости.

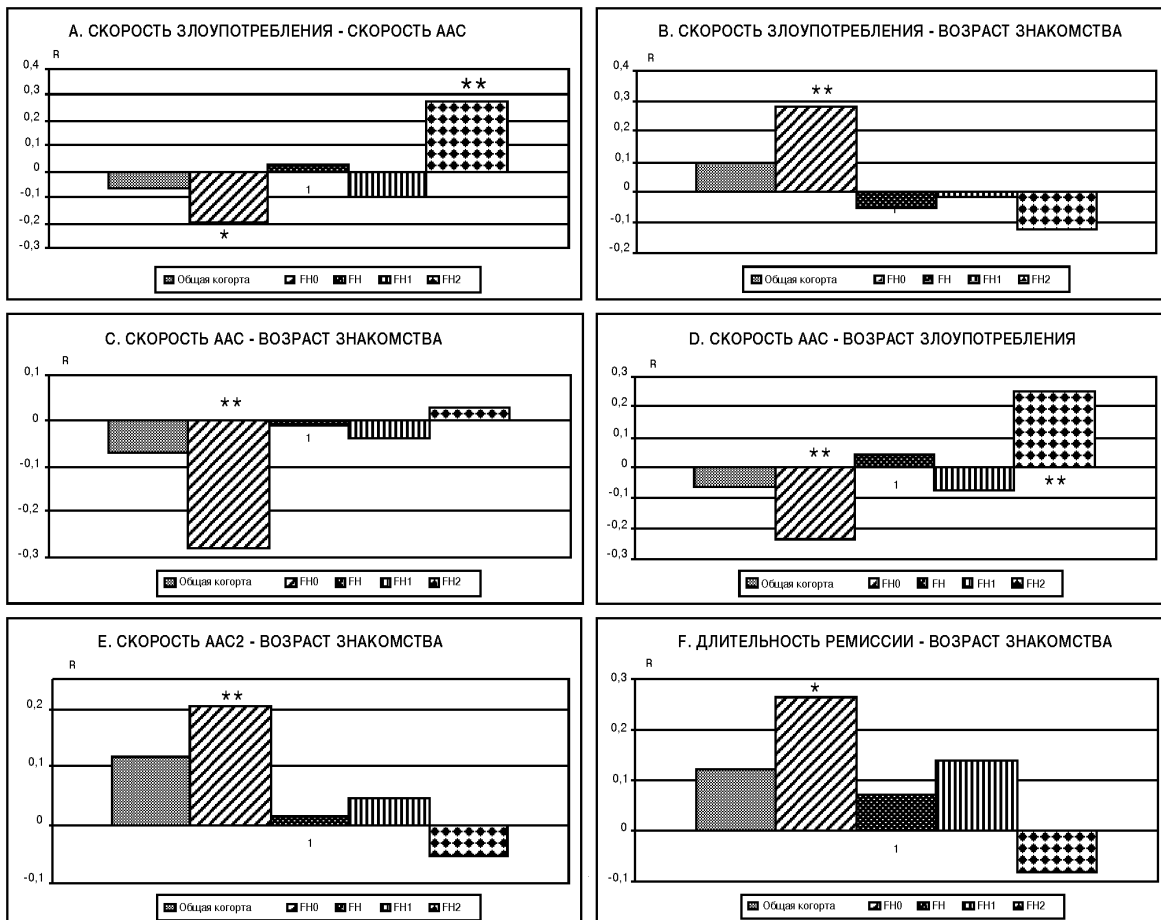
**Взаимосвязь динамических и возрастных параметров.** Длительность периода развития систематического злоупотребления с момента знакомства с алкоголем («скорости злоупотребления») достоверно линейно зависит от возраста знакомства исключительно в группе больных без отягощённости ( $R= 0,282, p<0,01$ , рис. В). В общей группе достоверность находится на границе значимости, что, скорее всего, объясняется вкладом именно больных без отягощённости. В остальных группах сравнения эти параметры не связаны между собой.

Связь «скорости злоупотребления» и возраста начала систематического злоупотребления линейная и

значительной силы во всех группах сравнения и не зависит от уровня генетической нагрузки. Близкая ситуация наблюдается для зависимости длительности периода формирования ААС с момента начала злоупотребления (скорости ААС) от возраста знакомства: только в группе больных без отягощённости выявлена достоверная линейная связь ( $R= 0,278, p<0,01$ , рис. С), в остальных группах сравнения и общей группе больных эти параметры не связаны между собой.

Скорость ААС линейно и достоверно зависит от возраста начала систематического злоупотребления только в двух группах, причём характер связи противоположный: среди больных без отягощённости зависимость обратная ( $R= 0,234, p<0,01$ , рис. D), а среди больных с высокой плотностью отягощённости — прямая ( $R=0,253, p<0,01$ , рис. D). Скорость ААС линейно и достоверно зависит от возраста появления сформированного ААС во всех группах сравнения и не зависит от степени отягощённости.

Общая длительность заболевания (длительность периода развития сформированного ААС с момента



Значения коэффициентов корреляции Спирмена (R) в парах клинических параметров (\* —  $p<0,05$ ; \*\* —  $p<0,01$ )



знакомства с алкоголем) достоверно и линейно зависит от возраста знакомства с алкоголем только в общей группе больных ( $R=0,117$ ,  $p<0,01$ , рис. Е) и в группе больных без отягощённости ( $R=0,204$ ,  $p<0,01$ , рис. Е). Зависимость от возраста начала злоупотребления и возраста формирования ААС линейная во всех группах и не зависит от отягощённости. В свою очередь, возраст появления ААС линейно зависит от скорости злоупотребления во всех группах сравнения и также не связан с отягощённостью.

Таким образом, выявлена критическая роль возраста знакомства с алкоголем только для больных без отягощённости: возраст знакомства находится в достоверной обратной связи с периодами между знакомством и началом злоупотребления, с одной стороны, и между началом злоупотребления и развитием ААС, с другой. Имеет место некая «фиксация» моментов перелома траектории развития зависимости во времени: для этих больных раннее знакомство удлиняет период до злоупотребления и ААС, а позднее, напротив, укорачивает.

Так, после начала систематического злоупотребления в одинаково раннем возрасте, у больных без отягощённости ААС формируется вновь замедленно (обратный характер связи), а у больных с высокой степенью отягощённости — ускоренно. Возникает ощущение, что последние как бы генетически «подготовлены» к формированию ААС.

Подтверждает это предположение и тот факт, что только для больных без отягощённости имеется связь общей длительности заболевания (знакомство—ААС) с возрастом знакомства: чем раньше происходит знакомство с алкоголем, тем короче период формирования зависимости.

*Взаимосвязь качественных параметров с возрастными и динамическими параметрами.* Значения нормированной терапевтической резистентности обратно пропорциональны значениям практически всех возрастных и динамическим параметрам: раннее начало заболевания и укороченные периоды его развития приводят к повышению показателей резистентности. Особый интерес представляет связь резистентности и возраста знакомства с алкоголем: обратная линейная зависимость выявлена только в общей группе ( $R= 0,166$ ,  $p<0,01$ ) и в группе со средней плотностью отягощённости ( $R= 0,137$ ,  $p<0,05$ ).

Средняя длительность терапевтической ремиссии пропорциональна возрасту знакомства с алкоголем только среди больных без отягощённости ( $R=0,264$ ,  $p<0,05$ , рис. F), и, напротив, не связана с длительностью периода «злоупотребление — ААС» (скорость ААС).

Необходимо отметить, что среди больных с высокой плотностью отягощённости, длительность ремис-

сии не связана ни с одним клиническим параметром, всякая связь длительности ремиссий с траекторией развития заболевания утрачена, что, возможно, свидетельствует о крайне негативном прогнозе и подчёркивает уникальность этой группы.

Во всех остальных группах длительность ремиссии пропорциональна возрастным и динамическим параметрам: раннее начало заболевания и укороченные периоды его развития приводят к снижению средней длительности терапевтических ремиссий. Резистентность и длительность ремиссии не зависят одна от другой ни в одной из групп сравнения.

Таким образом, вновь выявлено критическое влияние возраста знакомства на больных без отягощённости: раннее знакомство приводит к короткой средней длительности ремиссий. Однако, в этой же группе больных происходит разрыв связи длительности ремиссии со скоростью формирования ААС, что вновь подчёркивает своеобразие траектории развития алкогольной зависимости у таких больных.

### Обсуждение результатов

Нарастание плотности отягощённости от больных без отягощённости (плотность равна нулю) к больным с высокой плотностью отягощённости (плотность более двух) сдвигает значения возрастных параметров на более ранний возраст, укорачивает длительность периода злоупотребления и общую длительность периода развития ААС с момента знакомства, среднюю длительность терапевтической ремиссии и увеличивает нормированную терапевтическую резистентность больного. Полученная картина влияния отягощённости не только в целом соответствует представлениям об особенностях развития зависимости у отягощённых больных, но и выявляет количественную зависимость между плотностью отягощённости и пропорциональным величине плотности отягощённости сдвигам возрастных параметров и сокращению длительности динамических параметров развития заболевания.

Понятие прогрессивности течения, общепринятое в клинической практике и классификации болезней зависимости [7], предполагает трехступенчатую градацию условной скорости развития зависимости (мало-, высоко- и среднепрогрессивное течение). Несмотря на свою простоту и интуитивную понятность, понятие *прогрессивность* носит описательный и качественный характер, а попытки количественного описания часто противоречивы и опираются на различные представления авторов о длительности и соотношении периодов развития зависимости от ПАВ.

Отсутствие линейной связи между отягощённостью (и её плотностью) и длительностью периода

между началом систематического злоупотребления и появлением сформированного ААС, заставляет с осторожностью относиться, по крайней мере, в клинико-генетических исследованиях, к понятию прогредиентности течения, которое у многих авторов связано именно с этим периодом. Можно предположить, что формирование ААС происходит вне механизмов предрасположения к зависимости и не зависит от вариантов траектории формирования последней.

Наиболее чувствительными к влиянию отягощённости и её плотности следует признать два параметра: возраст начала систематического злоупотребления и длительность периода между знакомством с алкоголем и началом систематического злоупотребления. Именно в этой фазе траектория развития заболевания изменяется под влиянием «генетического груза». Эти результаты удовлетворяют парадигме предрасположения как состояния организма, при котором развитие зависимости «облегчено» и ускорено на фоне высокой мотивации к злоупотреблению ПАВ.

Анализ взаимосвязи возрастных параметров не выявил влияния отягощённости и её плотности на структуру этой взаимосвязи: не зависимо от плотности отягощённости, в общей группе больных ранний возраст знакомства с алкоголем приводит к раннему злоупотреблению и формированию ААС. В то же время, плотность отягощённости значительно изменяет соотношение как некоторых динамических параметров, так и взаимосвязь между динамическими и возрастными параметрами.

Группы больных, полярные по плотности отягощённости, демонстрируют противоположный характер взаимосвязи: ранний возраст начала злоупотребления и быстрое развитие злоупотребления приводит к столь же быстрому формированию ААС только у больных с высокой плотностью отягощённости и, напротив, к медленному формированию ААС у больных без отягощённости.

Тот факт, что взаимосвязь между этими параметрами не выявляется в общей группе больных и прочих группах сравнения, позволяет предполагать специфичность обнаруженных соотношений, обусловленных именно плотностью отягощённости. Если скорость развития ААС, как мы показали выше, не находится под влиянием плотности отягощённости, то вновь на первый план выступает скорость развития злоупотребления, как ключевой параметр для состояния предрасположения.

Среди больных без отягощённости мы выявили уникальные взаимосвязи между возрастными и динамическими параметрами: ранний возраст знакомства с алкоголем среди этих больных приводит к быстрому развитию злоупотребления, однако формирование ААС после начала систематического злоупотребле-

ния, напротив, замедленно. Только в этой группе длительность периода развития сформированного ААС с момента знакомства с алкоголем (общая скорость ААС) линейно зависит от возраста знакомства с алкоголем. Можно предполагать, что для больных без отягощённости возраст знакомства с алкоголем предопределяет траекторию развития зависимости.

Таким образом, для лиц без отягощённости («первичный», или «реактивный» алкоголизм) возраст знакомства с алкоголем является критической точкой, что подтверждает наблюдения А.Г. Гофмана [5] о том, что раннее начало потребления алкоголя значимо прогнозирует злокачественный характер развития заболевания. Воздержание или употребление алкоголя подростками раннего возраста сильно зависит от семейных и/или других факторов «окружающей среды» [26, 20], что подчёркивает значительную роль «негенетических» факторов в этом варианте заболевания.

J.R. Koortmans с соавторами [23] в близнецовом исследовании показали, что для 15—16-летних подростков общая среда объясняла 58—88% индивидуальных различий в потреблении алкоголя. Для подростков 17 лет и старше уже 43% индивидуальных различий в потреблении алкоголя могли быть определены генетическими факторами и только 37% — средой. Эти результаты особенно важны с учётом так называемой социальной возрастной нормы знакомства с алкоголем в популяциях с устойчивыми традициями потребления спиртного, такими, как популяция России.

Средняя длительность терапевтической ремиссии — качественный параметр, отражающий тяжесть течения заболевания и эффективность терапии. Вновь полярные группы существенно отличались от остальных: только среди больных без отягощённости длительность ремиссии пропорциональна возрасту знакомства с алкоголем и не связана со скоростью ААС, и только среди больных с высокой плотностью отягощённости длительность ремиссии не связана ни с одним из параметров. В исследовании J. Кнор с соавторами [22] было показано, что семейная история не оказывала влияния на длительность и устойчивость ремиссии, что подтверждает данные О.Н. Елисеева [6] о том, что продолжительность первой ремиссии после проведённого курса лечения оказалась одинаковой для больных без отягощённости родителей и с отягощённостью родителей.

В результате многоплановых исследований показано, что сложная структура мультифакториального комплекса в патогенезе зависимости от ПАВ такова, что клинические формы заболевания обусловлены генетическими факторами, а социальные формы — средовыми [18, 32]. Этот факт является крайне важным

в понимании роли отягощённости как биологического механизма формирования заболевания. Употребление, массивное употребление, возможно, и злоупотребление (в зависимости от строгости дефиниции) — этот путь проходят многие, но заболевают лишь те, кто имеет наследственную предрасположенность. Вероятно, скорость развития заболевания и особенности траектории его развития пропорциональны степени отягощённости, «тяжести» генетического груза индивидуума.

Влияние генетического механизма не ограничивается, как может показаться, начальными фазами развития зависимости. Напротив, связь между генетическими предпосылками и алкогольной зависимостью является стабильной и не носит временного, триггерного характера, когда предрасположение могло бы выступать лишь пусковым механизмом для развития зависимости [19].

Использованный нами и широко применяемый метод сбора информации о семейной отягощённости у больного и её плотности не совершенен и ряд данных могут быть искажены. В тоже время, значительные клинические различия между неотягощёнными и отягощёнными больными практически по всем параметрам, показанные нами, служат очередным доказательством существенной роли наследственности не только в процессе возникновения зависимости от ПАВ, но и в индивидуальной клинической картине заболевания.

Клинические формы заболевания в семье прогнозируют более высокий риск заболевания индивидуума, но и в отсутствие достоверной информации, данные о большом количестве родственников, имевших «проблемы с алкоголем» заставляют предполагать высокую вероятность клинических форм среди них, хотя и не диагностированных по разным причинам [33].

### Заключение

Настоящее исследование подтвердило правильность и адекватность количественного анализа семейной отягощённости в виде её степени или плотности. Из полученных результатов видно, что общая группа больных с отягощённостью (пример формирования группы «по факту» отягощения) практически не отличается от остальных групп, а выделение групп с разной степенью отягощённости (средняя и высокая) позволило выявить важные базовые закономерности.

В данном исследовании показана полезность и валидность рассмотрения периода развития зависимости от ПАВ (алкоголя) в качестве динамической траектории с критическими точками, когда течение заболевания изменяет свой характер и становится необратимым. Подобные «точки невозврата» хорошо описа-

ны клинически и количественная оценка траектории развития заболевания открывает новые возможности изучения этиопатогенеза болезней зависимости от ПАВ. Предложенный методический подход может особенно актуальным в исследованиях клинических фенотипов алкоголизма с целью выявления его наследственных форм.

### Список литературы

1. Анохина И.П. Нейробиологические аспекты алкоголизма // Вестник АМН СССР. — 1988. — №3. — С. 21—28.
2. Анохина И.П. Наследственная предрасположенность к злоупотреблению психоактивными веществами // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2001. — Т. 3, №3. — С. 59—65.
3. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. // Медицинская генетика. — М.: Медицина, 1984. — 368 с.
4. Голиббет В.Е. Геномика в психологии и психиатрии // Молекулярная биология. — 2004. — Т. 38, №1. — С. 165—170.
5. 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.
6. Елисеев О.Н. К вопросу о прогнозе семейного алкоголизма // Актуальные вопросы антропогенетики и токсикогенетики: Сборник научных трудов. — Ташкент, 1988. — С. 32—34.
7. Иванец Н.Н. Границы и классификации наркологических заболеваний // Лекции по наркологии / Под ред. Н.Н. Иванца. — М.: Нолидж, 2000. — С. 66—67.
8. Кибитов А.О. Структурные и функциональные особенности гена тирозингидроксилазы и врождённая предрасположенность к алкогольной зависимости: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.м.н. — М., 2004. — 25 с.
9. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Смирнова Е.В. Влияние фактора семейной отягощённости алкоголизмом и величины её плотности на возрастные, динамические и качественные параметры формирования зависимости от алкоголя: опыт системного исследования // Наркология. — 2010. — №1. — С. 59—71.
10. Пишель В.Я. Алкоголизм у лиц из наследственно отягощённых семей: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.м.н. — М., 1991. — 26 с.
11. Полтавец В.И. Наследственные и средовые факторы в возникновении алкоголизма: Автореф. дисс. на соискание учёной степени д.м.н. — Днепропетровск, 1987. — 33 с.
12. Bau C.H., Spode A., Ponso A.C., Elias E.P., Garcia C.E., Costa F.T., Hutz M.H. Heterogeneity in early onset alcoholism suggests a third group of alcoholics // Alcohol. — 2001. — Jan. — №23(1). — P. 9—13.
13. Brown J., Babor T.F., Litt M.D., Kranzler H.R. The type A/type B distinction. Subtyping alcoholics according to indicators of vulnerability and severity // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1994. — Feb. 28. — Vol. 708. — P. 23—33.
14. 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. — №7(3—4). — P. 3—16.
15. Crabbe J.C., McSwigan J.D., Belknap J.K. The role of genetics in substance abuse. Biological, psychological and environmental factors / Ed. S.M. Calisio, S.A. Maisto. — N.Y.: Plenum Press, 1985. — P. 13—64.
16. 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.

17. Goodwin D.W. Studies of familial alcoholism: a review // *J. Clin. Psychiatry.* — 1984. — Dec. — №45 (12 Pt 2). — P. 14—17.
18. Gorwood P. Contribution of genetics to the concept of risk status for alcohol dependence // *J. Soc. Biol.* — 2000. — №194(1). — P. 43—49.
19. Hasin D., Paykin A., Endicott J. Course of DSM-IV alcohol dependence in a community sample: effects of parental history and binge drinking // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2001. — Mar. — №25(3). — P. 411—414.
20. 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. — №40. — P. 33—40.
21. Hill S.Y., Yuan H. Familial density of alcoholism and onset of adolescent drinking // *J. Stud. Alcohol.* — 1999. — Jan. — №60(1). — P. 7—17.
22. Knop J., Penick E.C., Nickel E.J., Mednick S.A., Jensen P., Manzardo A.M., Gabrielli W.F. Paternal alcoholism predicts the occurrence but not the remission of alcoholic drinking: a 40-year follow-up // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2007. — Nov. — №116(5). — P. 386—393.
23. Koopmans J.R., Boomsma D.I. Familial resemblances in alcohol use: genetic or cultural transmission? // *J. Stud. Alcohol.* — 1996. — Jan. — №57(1). — P. 19—28.
24. Mezzich A., Tarter R., Kirisci L., Clark D., Buckstein O., Martin C. Subtypes of early age onset alcoholism // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1993. — Aug. — №17(4). — P. 767—770.
25. Read M.R., Penick E.C., Powell B.J., Nickel E.J., Bingham S.F., Campbell J. 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.
26. Rose R.J., Dick D.M., Viken R.J., Pulkkinen L., Kaprio J. Drinking or abstaining at age 14? A genetic epidemiological study // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2001. — Nov. — №25(11). — P. 1594—1604.
27. Schuckit M.A., Tipp J.E., Smith T.L., Shapiro E., Hesselbrock V.M., Bucholz K.K., Reich T., Nurnberger J.I. Jr. An evaluation of type A and B alcoholics // *Addiction.* — 1995. — Sep. — №90(9). — P. 1189—1203.
28. Stoltenberg S.F., Mudd S.A., Blow F.C., Hill E.M. Evaluating measures of family history of alcoholism: density versus dichotomy // *Addiction.* — 1998. — Oct. — №93(10). — P. 1511—1520.
29. 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.
30. 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.
31. 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. — №52(1). — P. 80—95.
32. Wilens T.E., Biederman J., Bredin E., Haehy A.L., Abrantes A., Neft D., Millstein R., Spencer T.J. A family study of the high-risk children of opioid- and alcohol-dependent parents // *Am. J. Addict.* — 2002. — Winter. — №11(1). — P. 41—51.
33. Worobec T.G., Turner W.M., O'Farrell T.J., Cutter H.S., Bayog R.D., Tsuang M.T. Alcohol use by alcoholics with and without a history of parental alcoholism // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1990. — Dec. — №14(6). — P. 887—892.

## HEREDITARY ALCOHOLISM: QUANTITATIVE ASSESSMENT OF THE TRAJECTORY OF DEVELOPMENT

**KIBITOV A.O.**

MD., PhD, head, molecular genetics laboratory

**CHUPROVA N.A.**

researcher, molecular genetics laboratory

National Research Center on Addiction,

M. Mogyltsevsky per., 3. Moscow, Russia, Phone/fax +7(499)241-0465, e-mail: druggen@mail.ru

Objective: to study the influence of family history and family history density on age, dynamic and qualitative parameters of the development of alcohol dependence, as well as their mutual relationship. Revealed different trajectories of the disease, depending on the density of alcoholism family history. In general array of alcoholic patients, the higher density of family history corresponds to younger age when the critical moments (critical point) the formation of the disease are occur: introduction to alcohol, the beginning of the systematic abuse of (the maximum effect of the density of family history), the development of WS. The duration of periods between the critical points is also reduced, to the greatest extent — the period between the first samples of alcohol and the beginning of systematic abuse. Revealed opposite path properties: at the same rapid formation of the systematic use of alcohol, WS is formed as rapidly only in patients with a high density of family history, and, in contrast, slowed in patients with no family history. Revealed the critical role of the age of introduction to alcohol for patients with no family history: the earlier an acquaintance, the shorter the period of dependence development. For patients with a high degree of family history (genetic load) every connection of remission with the trajectory of the disease has been lost, perhaps, indicates a very negative outlook and emphasizes the uniqueness of this group.

**Key words:** genetics, alcoholism, family history, alcohol dependence trajectory