

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель Министра

 Е.Л. Богдан

«07»  2020 г.

Регистрационный № 100-1020

МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И РАССТРОЙСТВ
ПОВЕДЕНИЯ, ВЫЗВАННЫХ УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ

инструкция по применению

Учреждения-разработчики: государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр психического здоровья»,
государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии
Национальной академии наук Беларуси»

Авторы: к.б.н. Голубева Т.С., к.м.н., доцент Григорьева И.В., д.м.н.,
доцент Докукина Т.В., Макаревич А.С., к.х.н. Гилеп А.А.,
к.х.н. Гайдукевич И.В., к.м.н., доцент Ходжаев А.В.

Минск, 2020

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель министра

_____ Е. Л. Богдан

07.12.2020

Регистрационный № 100-1020

**МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ
И РАССТРОЙСТВ ПОВЕДЕНИЯ, ВЫЗВАННЫХ УПОТРЕБЛЕНИЕМ
АЛКОГОЛЯ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

Авторы: канд. биол. наук Т. С. Голубева, канд. мед. наук, доц. И. В. Григорьева, д-р мед. наук, доц. Т. В. Докукина, А. С. Макаревич, канд. хим. наук А. А. Гилеп, канд. хим. наук И. В. Гайдукевич, канд. мед. наук, доц. А. В. Ходжаев

Минск 2020

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод лечения психических расстройств и расстройств поведения, вызванных употреблением алкоголя, с учетом генетических маркеров прогредиентности синдрома зависимости от алкоголя, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение синдрома зависимости от алкоголя и употребления алкоголя с вредными последствиями с учетом генотипа SS, SL или LL полиморфизма 5-HTTLPR гена SLC6A4 в стационарных, амбулаторных условиях и/или в условиях отделений дневного пребывания.

Инструкция предназначена для врачей – психиатров-наркологов, врачей-психотерапевтов, других врачей-специалистов, психологов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с алкогольным аддиктивным поведением.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Отдельный кабинет с двумя креслами.
2. Оборудование для воспроизведения аудио записей.
3. Лекарственные средства психоаналептического действия.
4. Медицинские изделия, материалы, реактивы и оборудование для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (таблицы 1–5).

Таблица 1. — Оборудование, материалы и реактивы для выделения ДНК

Наименование оборудования	Количество
Ламинарный бокс	1
Настольная микроцентрифуга	1
Вортекс	1
Комплект автоматических дозаторов переменного объема (20–200; 200–1000 мкл)	1
Холодильник с морозильной камерой	1
Настольный термостат для пробирок типа «эппендорф» (1,5 мл)	1
Набор для выделения ДНК из клеток буккального эпителия или из слюны с использованием мини спин колонок	1

Таблица 2. — Оборудование, материалы для полимеразной цепной реакции (ПЦР) и рестрикции

Наименование оборудования	Количество
Амплификатор с нагревающейся крышкой	1
Миницентрифуга	1
Вортекс	1
Комплект полуавтоматических одноканальных дозаторов переменного объема (0,5–10; 2–20; 20–200; 200–1000 мкл)	1
Стерильный ламинарный бокс	1
Хладэлемент	1

Таблица 3. — Реактивы для ПЦР и рестрикции

Наименование реактива	Назначение
Вода milli-Q	
10-кратный буфер для ПЦР	Смесь реактивов для создания оптимальных условий для работы Taq ДНК-полимеразы
25 mM MgCl ₂	Источник Mg ²⁺ ионов для работы Taq ДНК-полимеразы
Смесь dNTP (дезоксирибонуклеотидтрифосфатов) (концентрация каждого dNTP 2,5 mM)	Мономер для синтеза ДНК
Олигонуклеотидные праймеры	«Затравка» для синтеза новой цепочки ДНК
Taq ДНК-полимераза (5ед./мкл)	Фермент, осуществляющий синтез ДНК
Образец геномной ДНК	Матрица для синтеза ДНК
10-кратный буфер для рестриктазы	Смесь реактивов для создания оптимальных условий для работы рестриктаз
Рестриктаза BstNI, ApaI, AvaII, KpnI,	Эндонуклеазы, осуществляющие расщепление цепочки ДНК в определенных местах для детекции 5-HTTLPR гена SLC6A4

Таблица 4. — Оборудование для электрофореза

Наименование оборудования	Количество
pH-метр	1
Печь СВЧ	1
Источник питания с постоянным током	1
Камера для горизонтального/вертикального электрофореза	1
Форма для заливки геля	1
Набор пластиковых гребенок	1
Посуда для приготовления агарозного геля и буферов	
Комплект полуавтоматических одноканальных дозаторов переменного объема (0,5–10; 2–20; 20–200; 200–1000 мкл)	1
Система гель-документации	1

Таблица 5. — Реактивы для электрофореза

Наименование реактива	Назначение
Вода milli-Q	
Агароза	Компонент агарозного геля
Трис-основание	Компонент Трис-ацетатный буфер (ТАЕ)
Ледяная уксусная кислота	Компонент ТАЕ
Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА)	Компонент ТАЕ, компонент буфера для внесения образца
Водный раствор NaOH	Компонент ТАЕ
Глицерин	Компонент буфера для внесения образца
Бромфеноловый синий	Компонент буфера для внесения образца
Маркер молекулярного веса	Определение размера фрагментов ДНК

5. Расходные материалы: одноразовые нитриловые неопудренные перчатки, наконечники для дозаторов (от 0,5 до 1000 мкл), пробирки типа «эппендорф» (1,5 мл), ПЦР-пробирки (0,2 мл, отдельные и в стрипах по 8 шт.), штативы для пробирок, стеклянная химическая посуда.

6. Материал для исследования: геномная ДНК, выделенная из слюны или буккального соскоба.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением алкоголя:

1. Пагубное употребление (МКБ-10: F10.1).
2. Синдром зависимости (МКБ-10: F10.2).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Соответствуют таковым для медицинского применения медицинских изделий, лекарственных средств, необходимых для реализации метода, изложенного в настоящей инструкции.

Ограничением к применению метода могут быть грубые нарушения когнитивной сферы, мешающие контакту с пациентом.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Этап 1. Определение генотипа SS, SL или LL 5-HTTLPR гена SLC6A4

Для определения полиморфизмов целевых генов необходимо применять метод ПЦР с последующим анализом длин амплифицированных фрагментов (ПДАФ(AFLP)).

Для амплификации участков ДНК, содержащих полиморфные позиции, использовать олигонуклеотидные праймеры, последовательности которых представлены в таблице 6.

Таблица 6. — Последовательности олигонуклеотидных праймеров для амплификации целевых фрагментов ДНК

Полиморфизм	Последовательность олигонуклеотидного праймера
5-HTTLPR гена SLC6A4	F AAaggCgTTgCCgCTCTgAATgC
	R gAgggACTgAgCTggACAACCAC

Реакционная смесь объемом 30 мкл должна содержать: 1x буфер для амплификации, 1 mM MgCl₂, 200 мкМ дНТФ, 0,6 мкМ каждого праймера, 1 ед. Taq-ДНК-полимеразы, 7 % ДМСО, 10 нг ДНК.

Температурный режим амплификации должен состоять из следующих этапов: первый — 94 °С — 10 мин; второй — 32 цикла: 94 °С — 30 с, 65 °С — 30 с, 72 °С — 1 мин; третий — 72 °С — 10 мин. В результате амплификации получаются продукты следующей длины: при SS генотипе — 484 п.н., SL генотипе — 529+484 п.н., LL генотипе — 529 п.н.

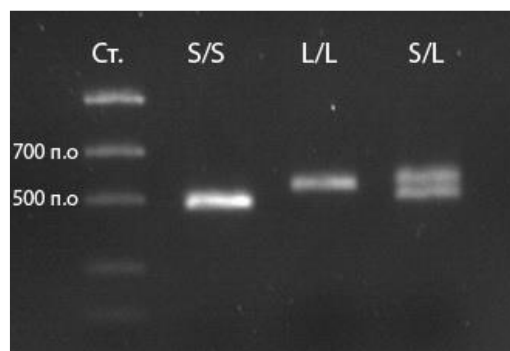
Этап 2. Электрофорез и визуализация продуктов рестрикции

Разделение продуктов рестрикции 5-HTTLPR гена SLC6A4 рекомендуется проводить методом горизонтального гель-электрофореза в 2 % агарозном геле, содержащем бромистый этидий или его аналог. Для приготовления геля смешать 100 мл 1x TAE, 2 г агарозы, 5 мкл бромистого этидия. Нагреть смесь в микроволновой печи до полного растворения агарозы, охладить до комнатной

температуры, залить форму для геля и вставить гребенки для формирования лунок. После застывания геля перенести его в камеру для электрофореза, содержащую 1xTAE. Смешать продукты рестрикции с 5 мкл буфера для внесения образцов и внести по 25 мкл полученной смеси в гель. В первую лунку каждого ряда внести 3 мкл стандарта (кат. № SM0241, Thermo Fisher Scientific). Электрофорез проводить в течение 60 мин при напряжении 120 V.

Агарозные гели анализировать в проходящем ультрафиолетовом свете с помощью гель-документирующей системы.

Сопоставить полученные данные с приведенным ниже изображением:



SS генотип — 484 п.н.

SL генотип — 529+484 п.н.

LL генотип — 529 п.н.

Этап 3. Клиническая значимость результатов

Наличие генотипа SS полиморфизма 5-HTTLPR гена SLC6A4 транспортера серотонина 5-НТТ ассоциировано с поддержанием традиционных, социально-обусловленных мотивов употребления алкоголя, изначально обостренным стремлением к физическому и психологическому удовлетворению от действия алкоголя с переживанием алкогольной эйфории («гедонистическая акцентуация»), повышением коммунибельности, эмоциональной лабильности, сниженной способностью переносить стрессовые ситуации, приверженностью к краткосрочным лечебным вмешательствам и нестабильностью выполнения рекомендаций для профилактики рецидива; слабым антидепрессивным эффектом и увеличением выраженности побочных эффектов селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Развитие алкогольной зависимости малопрогрессирующее. Рекомендовано применение последовательных групповых психотерапевтических вмешательств, что обеспечивает высокое качество ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью.

Наличие генотипа SL полиморфизма 5-HTTLPR гена SLC6A4 транспортера серотонина 5-НТТ ассоциировано: с поддержанием мотивов гиперактивации поведения со стимулирующим и растормаживающим эффектом алкоголя, желанием усилить эффективность своего поведения, склонностью к гипертимности, насыщению самовосприятия с помощью выпивки, что отражает стремление выйти из состояния скуки, психологической «пустоты», душевного бездействия; с наличием компульсивного влечения со сниженной способностью

переносить стрессовые ситуации; со слабым антидепрессивным эффектом и увеличением выраженности побочных эффектов селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Развитие алкогольной зависимости среднепрогредиентное. Рекомендовано применение краткосрочных индивидуальных психотерапевтических вмешательств, что повышает приверженность к выполнению рекомендаций и профилактике рецидивов у пациентов с алкогольной зависимостью.

Наличие генотипа LL полиморфизма 5-HTTLPR гена SLC6A4 транспортера серотонина 5-НТТ ассоциировано с доминированием патологических мотиваций потребления алкоголя: аддиктивной — отражающей фиксацию в сознании истинного влечения к алкоголю и жажду алкоголя; самоповреждения — стремлением пить назло себе и другим в качестве протеста, из-за предполагаемой потери перспектив развития в будущем или утратой смысла жизни. Прием алкоголя связан с желанием нейтрализовать негативные эмоциональные переживания. Характерны преморбидные расстройства самосознания (нарушения витальности, идентичности и границ «Я»), незрелая, расщепленная структура преморбидных межличностных отношений (амбитендентный зависимо-отчужденный стиль поведения); анозогнозия, алекситимия и патологическое влечение, агрессивное и аутоагрессивное (суицидальное) поведение. Является достоверным маркером предрасположенности к варианту формирования синдрома зависимости от алкоголя в присутствии социальных и поведенческих факторов. С целью достижения более длительных ремиссий у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя рекомендовано при наличии показаний назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в сочетании с долгосрочной индивидуальной психотерапией для функционального анализа проблемного поведения, обучения социальным навыкам и техникам преодоления негативного стресса, основанные на принципе осознанности.

Таблица 7. — Лечение лиц с синдромом зависимости от алкоголя с учетом генотипа SS, SL или LL полиморфизма 5-HTTLPR гена SLC6A4

Генотипы	Структура вмешательств	Рекомендуемые психотерапевтические методы
SS	Последовательные групповые психотерапевтические вмешательства	<ol style="list-style-type: none"> 1. Когнитивно-поведенческая психотерапия: работа с автоматическими мыслями (дневник мыслей), когнитивное переструктурирование, рефокусирование, расслабление и осознанность. 2. Методы саморегуляции: тренинг релаксации, формирование стратегии самоконтроля, реакция группового осуждения негативного поведения. 3. Методы арт-терапии: образные метафоры, притчи, фильмотерапия. 4. Гештальт-терапия: осознание, принятие ответственности, работа с полярностями, техника «пустой стул»

SL	Краткосрочные индивидуальные психотерапевтические вмешательства	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мотивационное интервью. 2. Когнитивно-поведенческая психотерапия: идентификация и коррекция дисфункциональных мыслей и иррациональных суждений, формирование позитивного поведения в сочетании с программой жетонного подкрепления. 4. Методы арт-терапии: направленная визуализация, «кайдзен». 5. Эриксоновский гипноз: ресурсный транс, терапевтическая метафора, тройная спираль Милтона Эриксона. 6. Нейролингвистическое программирование: смена субмодальностей, реимпринтинг, генератор нового поведения
LL	Долгосрочная индивидуальная психотерапия	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мотивационное интервью. 2. Поведенческая психотерапия: обучение социальным навыкам; обучение совладанию с дистрессом; тренинг уверенности; профилактика рецидивов. 3. Методы угашения нежелательного поведения: тайм-аут. 4. Десенсибилизация психотравматического опыта с помощью движения глаз. 5. Релаксационные техники: прогрессивная нервно-мышечная релаксация. 6. Методы арт-терапии: техника праймингового программирования, оригами, библиотерапия. 7. Нейролингвистическое программирование: смена субмодальностей, работа с логическими уровнями, шестишаговый рефрейминг, реимпринтинг, переоценка прошлого, работа с противоположностями, генератор нового поведения

Учет генотипа SS, SL или LL полиморфизма 5-HTTLPR гена SLC6A4 при лечении возможен только при наличии у пациента описанных выше соответствующих фенотипических проявлений.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Ошибки молекулярно-генетических методов:

Получение ложноположительных результатов может быть обусловлено загрязнением исследуемых образцов инородным биологическим материалом.

Пути устранения: соблюдение принципов зонирования лаборатории для молекулярно-генетических исследований; использование спецодежды (стерильные перчатки, халат, бахилы, шапочка), стерильной одноразовой посуды, расходных материалов и растворов, а также отрицательных (не содержащих ДНК) контрольных образцов в каждой серии исследований; проведение исследования повторно.

Получение ложноположительных результатов может быть обусловлено снижением или полной утратой активности некоторых компонентов ПЦР.

Путь устранения: использование положительных (с известной последовательностью ДНК) контрольных образцов, лучше гетерозигот, в каждой серии.

Ошибки при проведении лечения:

Проблемы в установлении контакта, отсутствие доверительных отношений с пациентом, неправильное определение мотивации пациента.

Пути устранения: поддержание терапевтических отношений; создание доверительной, безопасной атмосферы; работа с сопротивлением.