

На правах рукописи

ЕФРЕМОВ
Илья Сергеевич

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ В ПОСТАБСТИНЕНТНОМ
ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ С
ИНСОМНИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ**

14.01.27 – Наркология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: Асадуллин Азат Раилевич,
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Егоров Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова» Российской академии наук

Сиволап Юрий Павлович, доктор медицинских наук, главный консультант общества с ограниченной ответственностью «Лечебный центр» Департамента здравоохранения города Москвы

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 31 марта 2022 г. в 12.00 на заседании диссертационного совета Д 208.093.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (адрес 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3) и на сайте: <https://bekhterev.ru>

Автореферат разослан 28 февраля 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Яковлева Юлия Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. По данным федеральной службы государственной статистики на конец 2018 года в Российской Федерации на учете в лечебно-профилактических организациях в связи с алкоголизмом и алкогольными психозами наблюдались 1208,6 тысяч человек (823,4 на 100000 человек). Расстройства, связанные с употреблением алкоголя, ассоциированы с рядом значимых медицинских и социальных явлений, суицидальным риском, депрессивными и тревожными нарушениями (Сиволап Ю.П., 2018, 2019, 2021; Егоров А.Ю., 2018, 2021). Группа авторов (Zaridze D. et al., 2014) в крупном проспективном исследовании называют злоупотребление алкоголем одной из главных причин преждевременной смерти у взрослых России. Указанное делает актуальным изучение феноменов, связанных с тяжестью клинической картины алкогольной зависимости.

Инсомнические нарушения связаны с тяжестью алкогольной зависимости, встречаются на всех стадиях заболевания, и наблюдаются у 40-90% пациентов (Chaudhary N.S. et al., 2015; Angarita G.A. et al., 2016). К инсомническим нарушениям относят трудности засыпания, поддержания сна, раннее пробуждение, а также последующую дневную дисфункцию, связанную с сонливостью (Patel D. et al., 2018; Riemann D. et al., 2020 и др.). Инсомнические нарушения рассматриваются как фактор риска рецидива злоупотребления алкоголем в постабстинентном периоде (Arndt J.T. et al., 2017; Brower K.J. et al., 2015), который составляет 2-3 недели после купирования синдрома отмены алкоголя (Агибалова Т.В. и др., 2014). Важным звеном патогенеза в развитии инсомнических нарушений является система мелатонина и его предшественников (Hasler V.P. et al., 2015; Thakkar M.M. et al., 2015). В последние годы увеличилось число ассоциативных генетических исследований, изучающих роль однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, кодирующих синтез мелатонина и участников его обмена, в развитии нарушений сна и бодрствования (Olsson L. et al., 2011; Park H.J. et al., 2011; Myung W. et al., 2012; Pallesen S. et al., 2019). Однако, среди проанализированных нами опубликованных исследований не обнаружено работ, изучающих роль ОНВ генов - регуляторов циркадных ритмов в нарушениях сна у пациентов с алкогольной зависимостью, а также клинико-генетические ассоциации инсомнических нарушений в постабстинентном периоде.

Степень разработанности темы исследования.

В мире широко изучаются проблемы взаимосвязи инсомнических нарушений с алкогольной зависимостью (Chaudhary N.S. et al., 2015; Angarita G.A. et al., 2016 и др.). Авторы указывают на возможные ассоциации инсомнии и суицидального риска (Klimkiewicz A. et al., 2012; Chakravorty S. et al., 2014 и др.), тревоги (Blumenthal H. et al., 2019) и депрессии (Zhabenko O. et al., 2013). Роль генетического фактора в развитии инсомнических нарушений также отражена в многочисленных публикациях (Gehrman P.R. et al., 2011, 2013; Lind M.J. et al., 2016; Madrid-Valero J.J. et al., 2021; и др.). К.К. Brower и соавторы (2012) указывают на роль гена *PER3* в прогнозировании тяжести инсомнии у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя. Ряд исследований освещают клинико-генетические аспекты алкоголизма и

инсомнических нарушений, но нет исследований, которые бы затрагивали одновременно оба феномена. А. Jakubczyk и соавторы на выборке 254 пациентов из Польши с синдромом алкогольной зависимости приходят к выводу, что наличие генотипа *CC* можно рассматривать как наиболее сильный предиктор рецидива потребления алкоголя. Генотип *CC* связан с меньшим количеством рецепторов 5-HT_{2A} в нервной системе. Немало работ нацелены на изучение переносчиков серотонина *SLC6A4*. S. Pallesen и соавторы, изучая натрий-зависимый транспортёр серотонина, который является предшественником мелатонина, выявили, что генотип *AA* полиморфного варианта rs25531 гена *SLC6A4* ассоциирован с риском инсомнии в группе психически здоровых рабочих. P. Hui и соавторы указывают на отсутствие ассоциации ОНВ rs140700 гена *SLC6A4* с первичной бессонницей в китайской популяции. P.A. Geoffroy и соавторы обнаружили, что генотип *GG* ОНВ rs4446909 гена фермента N-ацетилсеротонин O-метилтрансферазы (*ASMT*), который ацетирует серотонин до N-ацетилсеротонина, связан с большей продолжительностью сна, большей активностью в активные фазы сна в выборке лиц с биполярным аффективным расстройством. H.J. Park и соавторы (2011) установили, что ОНВ гена, кодирующего рецептор мелатонина 1B, ассоциированы с симптомами инсомнии у пациентов с шизофренией. О наличии ассоциации ОНВ rs10830963 этого гена с трудностью поддержания сна сообщили L. Olsson и соавторы (2011). Помимо генов, участвующих в обмене мелатонина, ряд исследователей указывают на роль ОНВ генов циркадных осцилляторов (*CLOCK*, *PER* и др.). Не было обнаружено работ, направленных на изучение клинко-генетических ассоциаций инсомнических нарушений в постабстинентном периоде у пациентов с алкогольной зависимостью, в частности, роль генов рецепторов серотонина, рецепторов мелатонина, рецепторов дофамина и гена циркадного ритма *CLOCK*.

Цель исследования. Установить клинко-генетические взаимосвязи в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с инсомническими нарушениями.

Задачи исследования:

1. Изучить ассоциации инсомнических нарушений в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с тяжестью клинической картины алкогольной зависимости.
2. Определить ассоциации депрессивных нарушений и связанных с ними состояний (тревожных нарушений, суицидального поведения) с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.
3. Выявить ассоциации полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде.
4. Определить клинко-генетические ассоциации между тяжестью синдрома отмены алкоголя и полиморфными вариантами генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313),

MTNR1B (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с инсомническими нарушениями и без таковых в постабстинентном периоде.

5. Изучить ассоциации депрессивных нарушений, тревожных нарушений, суицидального риска и полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с инсомническими нарушениями и без таковых в постабстинентном периоде.

Научная новизна исследования. Впервые в сравнительном кросс-секционном исследовании продемонстрированы клиничко-генетические ассоциации алкогольной зависимости и носительства полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) у пациентов с алкогольной зависимостью с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых. Впервые установлено, что генетическими маркерами риска суицидального поведения у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде, в отличие от пациентов без инсомнических нарушений, является генотип ТТ гена *MTNR1A* (rs34532313), генотип ТТ гена *HTR2A* (rs6313), генотип ТТ гена *CLOCK* (rs1801260). Также впервые показано, что генотип GG гена *MTNR1B* (rs10830963) ассоциирован с депрессивными нарушениями у пациентов с инсомническими нарушениями. Впервые продемонстрирована связь инсомнических нарушений в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и генотипа GG гена *MTNR1B* (rs10830963), а также связь генотипа ТТ гена *CLOCK* (rs1801260) с отсутствием инсомнических нарушений в постабстинентном периоде. Впервые показана ассоциация носительства генотипа ТТ гена *CLOCK* (rs1801260) и судорожных припадков в структуре синдрома отмены алкоголя у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы. Для практической врачебной деятельности имеет значение изучение инсомнических нарушений в постабстинентном периоде в качестве значимого признака для прогнозирования тяжести протекания алкогольной зависимости, тяжести синдрома отмены алкоголя в будущем, риска развития судорожного синдрома в структуре отмены алкоголя и алкогольного делирия, депрессивных нарушений и суицидального поведения. Учет ассоциации полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) позволяет прогнозировать тяжесть течения алкогольной зависимости и создает возможность в будущем персонализировать терапию больных с алкогольной зависимостью с учетом особенностей клинической картины заболевания.

Вклад автора в проведенное исследование. Материалы, использованные в диссертационной работе, получены в результате исследований, проведенных лично диссертантом. Автор принимал непосредственное участие в составлении дизайна исследования: были определены цели и задачи, объем и методы исследования, проведен

анализ актуальной научной литературы по изучаемой проблеме. Автор лично обследовал каждого пациента, участвовавшего в исследовании, проанализировал и отобрал в соответствии с поставленными целями и задачами данные первичной медицинской документации, осуществлял взятие биологического материала для молекулярно-генетических исследований. Лично автором проводилась систематизация результатов проведенного исследования для их дальнейшей статистической обработки, а также статистическая обработка, интерпретация полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций. Доля личного участия диссертанта составляет: более 90% - в получении и накоплении научной информации, более 90% - в статистической обработке данных, более 90% - в обобщении, анализе, интерпретации и внедрении результатов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Наличие инсомнических нарушений в постабстинентном периоде утяжеляет течение алкогольной зависимости: тяжесть синдрома отмены алкоголя, отягощенность его судорожными припадками и алкогольным делирием.

2. Выраженность депрессивных нарушений в постабстинентном периоде, тревожных нарушений, частота встречаемости суицидального поведения в анамнезе выше у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде.

3. Инсомнические нарушения в постабстинентном периоде у пациентов с алкогольной зависимостью ассоциированы с полиморфными вариантами генов *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260).

4. Имеются различия в клинико-генетических ассоциациях течения синдрома отмены алкоголя в зависимости от наличия инсомнических нарушений в постабстинентном периоде.

5. Имеются различия в клинико-генетических ассоциациях депрессивных нарушений, суицидальных мыслей и поведения, тревожных нарушений для пациентов с алкогольной зависимостью и инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность клинической части исследования обосновывается выбором оптимальных критериев включения в исследование, использованием валидных психометрических методов, используемых в медико-биологической науке, позволяющих минимизировать методологические неточности, а также объемом исследуемой выборки. Достоверность молекулярно-генетической части настоящей работы основана на достаточном объеме биологического материала, исследованном на оборудовании, которое соответствует международным стандартам и имеет необходимую сертификацию на территории Российской Федерации.

Результаты диссертационного исследования 8 раз представлялись в виде устных докладов на профильных конференциях и конгрессах, в том числе с международным участием, среди которых: 5-я межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием для специалистов сферы охраны психического здоровья

«Современные направления в психиатрии», г. Волгоград, 23-24 мая 2019 г.; научно-практическая конференция «Инновации в диагностике и лечении психических и наркологических расстройств: междисциплинарный подход», г. Санкт-Петербург, 30-31 мая 2019 г.; межрегиональная научно-практическая онлайн-конференция «Психиатрическая помощь в условиях пандемии коронавирусной инфекции», г. Уфа, 23 сентября, 2020 г.; региональная научно-практическая конференция «Инновации в диагностике и лечении психических и наркологических расстройств: междисциплинарный подход», 19 ноября 2020 г., Санкт-Петербург-Уфа; XVII съезд психиатров России совместно с международным Конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению», 15–18 мая 2021 года, Санкт-Петербург.

Научные публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК, и 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 126 страницах печатного текста. Состоит из: введения; главы, включающей обзор литературы; главы, включающей описание материалов и методов исследования; главы с результатами собственных исследований; заключения; выводов; практических рекомендаций; списка сокращений и условных обозначений; списка использованной литературы, включающего 195 источников, из них 12 отечественных и 183 зарубежных. Работа содержит 39 таблиц, 20 рисунков и 7 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал исследования. Было проведено сравнительное кросс-секционное исследование пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2) и инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Протокол от 27.02.2019 № 2; Протокол от 08.07.2020 № 7; Протокол от 21.04.2021 №8).

Исследование проводилось на базе республиканского наркологического диспансера № 1 города Уфы (Республика Башкортостан), республиканского наркологического диспансера № 2 города Стерлитамак (Республика Башкортостан). Молекулярно-генетические исследования были проведены на базе центра персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (г. Санкт-Петербург).

Для формирования выборки были разработаны критерии включения, невключения и исключения. Критерии включения:

1. Наличие верифицированного диагноза F10.2 «Синдром зависимости от алкоголя»;
2. Период наблюдения в наркологической службе более года;

3. Подписанное добровольное информированное согласие;
4. Возраст не младше 18 и не старше 55 лет;
5. Не менее 7 дней и не более 14 дней с момента госпитализации;
6. Отсутствие приема психотропных препаратов в течение 3 суток до момента обследования.

Критерии невключения:

1. Наличие на момент обследования синдрома отмены алкоголя;
2. Наличие зависимости от другого психоактивного вещества, кроме алкоголя и никотина;
3. Наличие объективных причин, затрудняющих вербальный контакт;
4. Наличие коморбидной психической патологии: шизофрения, шизотипические состояния, бредовые расстройства (F20-F29), аффективные расстройства (F30-F31), деменция (F00-F03), умственная отсталость (F70-F79), соматическая патология в стадии декомпенсации.
5. Прием пациентом психотропных препаратов в течение 3 суток до момента обследования.
6. Наличие у пациента в анамнезе судорожных припадков вне синдрома отмены алкоголя.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании после его начала, выявление в процессе клинического интервьюирования критериев невключения.

Характеристика выборки. Обследование пациентов проходило с февраля 2019 года по сентябрь 2020 года. Был проведен сплошной скрининг пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, проходивших стационарное лечение в наркологическом диспансере, на 7-14 день пребывания (постабстинентный период). У всех пациентов был диагностирован синдром зависимости от алкоголя средней стадии. У всех пациентов на момент включения в исследование отсутствовал синдром отмены алкоголя. Пациенты на момент исследования не получали психотропные препараты. Всем пациентам было проведено неврологическое обследование, тяжелой неврологической патологии не выявлено. Скринировано 325 пациентов, 19 не были включены в исследование в соответствии с критериями невключения. В итоговую выборку попали 306 пациентов. Средний возраст пациентов составил $41,92 \pm 7,9$ лет. Среди включенных в исследование: 21% (64/306) - женщины, 79% (242/306) - мужчины, что, в целом, соответствует распределению по полу в генеральной совокупности у страдающих алкогольной зависимостью. Выборку можно считать репрезентативной для обследованной группы населения. В значимости от наличия инсомнических нарушений были выделены 2 группы пациентов: основная – пациенты с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде, группа сравнения – пациенты без инсомнических нарушений в постабстинентном периоде.

Методы исследования: клинико-психопатологический, психометрический, молекулярно-генетический и статистический.

Клинико-психопатологический метод включал в себя клиническое интервьюирование пациентов с целью сбора анамнестических сведений, определения клинических симптомов и синдромов. С целью оценить общие клинические впечатления применялась шкала общего клинического впечатления (CGI-S, Clinical Global Impression of Severity, National Institute of Mental Health, 1970). Оценка тяжести протекания синдрома отмены алкоголя была изучена при помощи шкалы оценки состояния отмены алкоголя (CIWA-Ar, Clinical Institute Withdrawal Assessment-Alcohol, revised scale, Saitz R. et al., 1994).

В качестве инструмента для оценки наличия и выраженности инсомнии был применен Индекс тяжести инсомнии (ИТИ, ISI, Insomnia Severity Index, ISI, Bastien et al., 2001; Savard et al., 2005). Для уточнения структуры инсомнических нарушений был также использован Питсбургский опросник для определения индекса качества сна (PSQI, Pittsburg Sleep Quality, Buysse D.J. et al., 1989). Для исследования выраженности депрессивных нарушений применялась Шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS; Montgomery S.A., Asberg M., 1979). В качестве метода исследования суицидального поведения применялась Колумбийская шкала серьезности суицидальных намерений (C-SSRS, Columbia Suicide Severity Rating Scale, Posner K. et al., 2007), которая позволяет оценить наличие и интенсивность суицидальных идей, возникающих у пациента на протяжении жизни. Для изучения тревожных нарушений была использована шкала тревоги Гамильтона (HARS, The Hamilton Anxiety Rating Scale, Hamilton N., 1959).

Молекулярно-генетическое исследование. У всех пациентов были взяты образцы венозной крови в количестве 10 мл с помощью вакуумных систем Vacutainer для молекулярно-генетического исследования, образцы были заморожены (-20°C) и транспортированы в центр персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева, где было проведено генотипирование. Пробоподготовка образцов крови для выделения ДНК осуществлялась реагентом для предварительной обработки цельной периферической и пуповинной крови «Гемолитик» (АмплиСенс®). Экстракция ДНК проводилась набором «Рибо-ПРЕП» (АмплиСенс®). Генотипирование генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) проводили с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR) на амплификаторе RotorGene 6000 (Qiagen, Германия) с помощью набора реагентов производства компании Синтол (г. Москва). Было проведено сравнительное генетическое обследование двух групп пациентов: первая группа - пациенты с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2); вторая группа - пациенты с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2) и инсомническими нарушениями, которые сохранялись на 7-14 день от начала терапии синдрома отмены алкоголя.



Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

Статистический метод. Статистическая обработка проводилась с применением программных пакетов STATISTICA 10 (Stat. Soft, США, Serial number AXXR902E261711FAN4), Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26. В качестве метода определения нормальности распределения количественных переменных применялся критерий Шапиро-Уилка. При проведении частотного анализа использовался критерий χ^2 (Хи-квадрат Пирсона). При сравнении количественных переменных в двух независимых группах использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни, а при сравнении количественных переменных в нескольких независимых группах - критерий Краскела-Уоллиса. Для изучения ассоциаций между количественными переменными применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Выбор непараметрических методов был обусловлен отличным от нормального распределением части количественных переменных в выборке. Различия признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

С целью исследования соответствия распределения частот генотипов согласно равновесию Харди-Вайнберга, была набрана популяционная группа с аналогичными критериями включения, но выбывших в дальнейшем из исследования в связи с выявлением критериев исключения. Соответствие распределения генотипов закону Харди-Вайнберга оценивалось при помощи точного теста Фишера с использованием портала Мюнхенского института генетики человека (<https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>), а также с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона с применением пакета Microsoft Excel. Результаты теста представлены в таблице 1. Соответствие закону распределения Харди-Вайнберга позволяет сделать вывод о генетической репрезентативности выборки.

Таблица 1 - Результаты анализа согласованности генотипов с законом Харди-Вайнберга

№	Ген (ОНВ)	Генотипы			F	Хи-квадрат	f_{al}	p (Pearson)	p (Llr)	p (Exact)
1.	<i>HTR2A</i>	CC	CT	TT	-0.03	0,27	0,63 +/-	0,6	0,599	0,653

	(rs6313)	143	174	47			0,018			
2.	<i>MTNRI A</i> (rs34532313)	CC	CT	TT	0.05	1,3	0,70 +/- 0,017	0,350	0,353	0,384
		181	146	37						
3.	<i>MTNR1 B</i> (rs10830963)	CC	CG	GG	0.08	2,066	0,62 +/- 0,019	0,151	0,152	0,148
		148	158	58						
4.	<i>CLOCK</i> (rs1801260)	TT	CT	CC	-0.03	0,366	0,69 +/- 0,017	0,545	0,543	0,623
		172	160	32						
5.	<i>DRD2</i> (rs1800497)	CC	CT	TT	0.06	1,69	0,68 +/- 0,018	0,256	0,259	0,278
		173	149	42						
F - Коэффициент инбридинга f _{a1} – Частота аллеля 1 +/- стандартное отклонение p (Pearson) - Хи-квадрат согласия Пирсона (степень свободы = 1) p (Llr) - Логарифмическое отношение правдоподобия хи-квадрат (степень свободы = 1) p (Exact) – Точный тест										

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемой выборке 223 обследуемых предъявляли жалобы на проблемы со сном: 94% указывали на наличие трудности с засыпанием, 86% - на прерывистый сон, 74% - на слишком раннее пробуждение, 45% - на дневную дисфункцию в связи с сонливостью. У 134 пациентов были выявлены инсомнические нарушения (10 и более баллов по результатам использования индекса тяжести инсомнии (ISI), а также более 4 баллов по результатам Питсбургского индекса качества сна (PSQI)). Уровень инсомнии в исследуемой выборке, в соответствии с данными, полученными при применении индекса тяжести инсомнии, распределился следующим образом: 5% (6/134) – выраженный, 34% (45/134) – умеренной выраженности, 62% (83/134) – легкой степени выраженности. Структура инсомнических нарушений по результатам индекса тяжести инсомнии представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура инсомнических нарушений по индексу тяжести инсомнии (ISI)

№	Нарушение	Выраженность нарушения n (%)					Всего
		Нет	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая	
1.	Трудности засыпания	9(7%)	18(14%)	50(37%)	41(31%)	16 (12%)	134
2.	Прерывистый сон	17(13%)	16(12%)	60(45%)	34(26%)	7 (5%)	134
3.	Проблема слишком раннего пробуждения	33(24%)	29(22%)	42(31%)	16 (13%)	14 (10%)	134

В структуре инсомнических нарушений дневная дисфункция выявлялась у 71% (96/136) пациентов (по результатам PSQI): легкой степени выраженности (1 балл) - у 53 (40%) пациентов, умеренной (2 балла) - у 29 (22%) и тяжелой (3 балла) - у 11 (9%) пациентов. Наглядно выраженность и структура инсомнических нарушений представлена на рисунке 2.



Рисунок 2 – Распространённость и структура инсомнических нарушений у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя

Таким образом, инсомнические нарушения встречались у 43% пациентов в исследуемой выборке, наиболее часто отмечались трудности засыпания, трудности поддержания сна с ранним пробуждением, недостаточное качество и продолжительность сна, дневная дисфункция.

Ассоциации инсомнических нарушений в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с тяжестью клинической картины алкогольной зависимости.

Тяжесть клинической картины алкогольной зависимости оценивалась с применением шкалы общего клинического впечатления (CGI-S), а также шкалы тяжести синдрома отмены алкоголя (CIWA-Ar). При сравнении тяжести синдрома отмены алкоголя, а также выраженности отдельных симптомов синдрома отмены алкоголя, отраженных в отдельных вопросах CIWA-Ar, у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых с применением U-критерия Манна-Уитни, был обнаружен ряд статистически значимых отличий (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение результатов шкалы тяжести синдрома отмены алкоголя у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых

№		Пациенты с инсомническими нарушениями			Пациенты без инсомнических нарушений			U	p-value
		Mean	Std. Dev.	Med.	Mean	Std. Dev.	Med.		
1.	Тошнота и рвота	4,25	2,98	6	4,03	3,12	6	11191,00	0,79
2.	Тремор	3,3	2,54	4	3,41	2,61	4	11142,50	0,75
3.	Пароксизмальная потливость	4,22	2,54	5	3,84	2,61	5	10398,00	0,19
4.	Зрительные галлюцинации	1,1	1,86	0	0,99	1,82	0	10967,00	0,58
5.	Возбуждение	2,06	2,26	1	2,46	2,35	2	10364,00	0,18
6.	Тактильные нарушения	1,25	1,45	1	0,58	1,13	0	8297,50	0,000*

7.	Тревога	3,9	2,21	4	2,92	2,4	4	8711,00	0,000*
8.	Головная боль	2,46	2,58	1,5	1,92	2,17	1	10109,50	0,093
9.	Слуховые галлюцинации	1,43	1,98	0	1,15	1,96	0	10468,50	0,23
10.	Ориентация/ясность сознания	1,45	1,25	1	1,12	1,2	1	9693,00	0,026*
11.	Нарушения координации движения	1,63	1,55	1	1,2	1,62	0	9179,50	0,004*
12.	Пульс	1,46	1,47	1	1,23	1,2	1	10689,00	0,36
13.	Артериальное давление	2,64	1,72	2	2,4	1,62	2	10454,00	0,26
14.	Сумма баллов	31,1	12,1	31	26,9	11,4	28	9325,50	0,004*

* - $p < 0,05$

При применении коэффициента ранговой корреляции Спирмена были обнаружены статистически значимые прямые корреляционные связи между результатами, полученными с применением шкалы общего клинического впечатления (CGI-S), и выраженностью инсомнических нарушений: общим баллом по шкале PSQI ($R=0,19$; $p=0,001$), проблемами с засыпанием ($R=0,26$; $p=0,000$), проблемами прерывистого сна ($R=0,14$; $p=0,015$), дневной дисфункцией из-за проблем со сном ($R=0,15$; $p=0,008$), общим баллом по шкале ISI ($R=0,23$; $p=0,00008$). При сравнении результатов по шкале CGI-S у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых с применением U-критерия Манна-Уитни, было обнаружено, что в группе пациентов с инсомническими нарушениями показатели по шкале общего клинического впечатления в постабстинентном периоде выше, чем в группе без инсомнических нарушений, что говорит о более тяжелом течении синдрома зависимости от алкоголя в этой группе (Таблица 4).

При поиске ассоциаций с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена установлены статистически значимые корреляционные связи между результатами по шкале CIWA-Ar и инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде по результатам ISI и PSQI: проблемой с засыпанием ($R=0,12$; $p=0,036$), общим баллом по PSQI ($R=0,16$; $p=0,005$), общим баллом по ISI ($R=0,19$; $p=0,0007$).

Таблица 4 – Результаты по шкале общего клинического впечатления у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых

№		Пациенты с инсомническими нарушениями					Пациенты без инсомнических нарушений					U	p-value
		Mean	Std. Dev.	Mediana	Q1	Q3	Mean	Std. Dev.	Mediana	Q1	Q3		
1.	CGI-S	4,5	1,1	4	4	5	4,05	0,98	4	3	5	7254,5	0,0015*

* - $p < 0,05$

Одним из критериев тяжести синдрома отмены алкоголя является его осложнение судорожными припадками после отмены алкоголя, а также развитие алкогольного делирия. При применении критерия Хи-квадрат Пирсона были обнаружены статистически значимые отличия (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнение частоты встречаемости алкогольного делирия и судорожных припадков в анамнезе у пациентов с инсомническими нарушениями и без таковых

№	Признак	Основная группа	%	Группа сравнения	%	Хи-квадрат	p-value
1.	Алкогольный делирий в анамнезе	60/134	45	59/172	34	3,477	0,062
2.	Судорожные припадки после отмены алкоголя в анамнезе	46/134	34	37/172	22	6,259	0,012*

* - $p < 0,05$

Было проведено сравнение выраженности инсомнических нарушений в постабстинентном периоде у пациентов, имеющих ($n=123$) и не имеющих ($n=191$) в анамнезе один или более эпизод алкогольного делирия с применением U-критерия Манна-Уитни (Таблица 6).

Таблица 6 – Инсомнические нарушения у пациентов с алкогольным делирием в анамнезе и без такового

№		Пациенты с алкогольным делирием в анамнезе			Пациенты без алкогольного делирия в анамнезе			U	p-value
		Mean	Std. Dev.	Med.	Mean	Std. Dev.	Med.		
1.	Трудности засыпания	1,45	1,29	1	1,13	1,24	1	9497,00	0,031*
2.	Прерывистый сон	1,24	1,27	1	0,92	1,11	0	9584,00	0,041*
3.	Проблема слишком раннего пробуждения	1,02	1,24	1	0,75	1,07	0	9849,50	0,091
4.	Дневная дисфункция	0,79	0,94	0,5	0,65	0,82	0	9298,00	0,34
5.	Индекс тяжести инсомнии (ISI)	9,42	6,34	10	7,23	6,18	5	8923,50	0,004*
6.	Индекс качества сна (PSQI)	5,87	4,14	5	5,69	4,23	5	10643,00	0,63

* - $p < 0,05$

Полученные данные позволяют сделать вывод, что наличие инсомнических нарушений в постабстинентном периоде взаимосвязано с риском развития алкогольного делирия. При сравнении выраженности инсомнических нарушений у пациентов, имеющих в анамнезе один или более эпизод судорожных припадков после отмены алкоголя ($n=86$) и не имеющих таковые ($n=228$), с применением U-критерия Манна-Уитни, по результатам ISI и PSQI были получены статистически значимые отличия, представленные в таблице 7.

Таблица 7 – Инсомнические нарушения у пациентов с судорожными припадками после отмены алкоголя в анамнезе и без таковых

№		Пациенты с судорожными припадками после отмены алкоголя			Пациенты без судорожных припадков после отмены алкоголя			U	p-value
		Mean	Std. Dev.	Med.	Mean	Std. Dev.	Med.-		
1.	Трудности засыпания	1,5	1,28	1	1,15	1,25	1	7601,500	0,016*
2.	Прерывистый сон	1,34	1,25	1	0,93	1,11	0	7596,500	0,016*
3.	Проблема слишком раннего пробуждения	1,2	1,39	1	0,73	1,02	0	7613,500	0,017*

4.	Дневная дисфункция	0,89	0,92	1	0,63	0,843	0	6950,500	0,03*
5.	Индекс тяжести инсомнии (ISI)	10,4	6,47	12	7,23	6,063	5	6662,000	0,000*
6.	Индекс качества сна (PSQI)	6,7	4,29	6	5,43	4,13	4	7482,500	0,013*

* - $p < 0,05$

Таким образом, можно заключить, что наличие инсомнических нарушений в постабстинентном периоде взаимосвязано с тяжестью синдрома отмены алкоголя, а также частотой осложнений синдрома отмены алкоголя судорожными припадками и алкогольным делирием.

Ассоциации депрессивных нарушений и связанных с ними состояний (тревожных нарушений, суицидального поведения) с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

При сравнении выраженности депрессивной симптоматики по шкале MADRS у пациентов с инсомническими нарушениями и без таковых было выявлено, что в группе пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, с инсомнией в постабстинентном периоде статистически значимо выше выраженность депрессивных нарушений по шкале MADRS: объективные признаки подавленности, субъективные признаки подавленности, внутреннее напряжение, снижение аппетита, нарушение концентрации внимания, апатия, утрата способности чувствовать, пессимистические мысли. Результаты приведены в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнение результатов по шкале депрессии Монтгомери-Асберга у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых

№		Пациенты с инсомническими нарушениями			Пациенты без инсомнических нарушений			U	p-value
		Mean	Std. Dev.	Med.	Mean	Std. Dev.	Med.		
1.	Объективные (видимые) признаки подавленности	1,1	1,43	0	0,71	1,2	0	9891,00	0,034*
2.	Субъективные признаки подавленности	1,01	1,5	0	0,45	1,05	0	9217,50	0,003*
3.	Внутреннее напряжение	0,96	1,43	0	0,53	1,07	0	9762,00	0,022*
4.	Недостаточный сон	1,51	1,78	0	0,35	0,99	0	7316,50	0,000*
5.	Снижение аппетита	0,34	0,96	0	0,1	0,54	0	10529,50	0,196
6.	Нарушение концентрации внимания	0,83	1,28	0	0,42	0,86	0	9728,00	0,019*
7.	Апатия	0,66	1,15	0	0,23	0,8	0	9421,50	0,006*
8.	Утрата способности чувствовать	0,66	1,22	0	0,27	0,83	0	9769,00	0,022*
9.	Пессимистические мысли	1,39	1,57	0	0,97	1,42	0	9868,50	0,031*
10.	Суицидальные мысли	0,19	0,59	0	0,17	0,7	0	11147,00	0,624
11.	Общий балл (MADRS)	8,63	7,54	60	4,21	5,81	20	6729,00	0,000*

* - $p < 0,05$

При использовании коэффициента ранговой корреляции Спирмена были обнаружены статистически значимые корреляции между депрессивными симптомами по результатам

шкалы MADRS и следующими инсомническими нарушениями по результатам применения шкал ISI, PSQI: субъективное качество сна ($R=0,29$; $p=0,000$), задержка начала сна ($R=0,28$; $p=0,000$), продолжительность сна ($R=0,15$; $p=0,0096$), привычная эффективность сна ($R=0,23$; $p=0,000$), прерывистость сна (Step disturbances) ($R=0,14$; $p=0,013$), дневная дисфункция ($R=0,269$; $p=0,000$), проблема с засыпанием ($R=0,353$; $p=0,000$), проблема прерывистого сна ($R=0,25$; $p=0,000$), проблема слишком раннего пробуждения ($R=0,17$; $p=0,002$), общий балл по результатам PSQI ($R=0,34$; $p=0,000$), общий балл по результатам ISI ($R=0,398$; $p=0,000$). Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между инсомническими нарушениями и депрессивной симптоматикой.

При применении коэффициента ранговой корреляции Спирмена были обнаружены положительные корреляционные связи между выраженностью тревожных и инсомнических нарушений по шкале ISI ($R=0,53$; $p=0,000$). При сравнении с применением U-критерия Манна-Уитни выраженности тревоги, определенной с применением шкалы тревоги Гамильтона у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых, было определено, что в основной группе показатели тревоги статистически значимо выше, чем в группе сравнения (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение результатов по шкале тревоги Гамильтона у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых

№		Пациенты с инсомническими нарушениями			Пациенты без инсомнических нарушений			U	p-value
		Mean	Std. Dev.	Mediana	Mean	Std. Dev.	Med.		
1.	Тревожное настроение	1,49	1,13	1	0,96	1,06	10	7975,000	0,000*
2.	Напряжение	1,38	1,19	1	0,75	0,87	10	7666,500	0,000*
3.	Страхи	1,05	1,19	1	0,52	0,91	0	8128,500	0,000*
4.	Инсомния	1,94	1,18	2	0,6	0,93	0	4222,000	0,000*
5.	Интеллектуальные нарушения	1,31	1,2	1	0,46	0,81	0	6248,500	0,000*
6.	Депрессивное настроение	1,5	1,09	1	0,63	0,9	0	5814,500	0,000*
7.	Соматические мышечные симптомы	1,01	1,17	1	0,32	0,71	0	6952,000	0,000*
8.	Соматические сенсорные симптомы	1,18	1,16	1	0,45	0,8	0	6920,000	0,000*
9.	Сердечно-сосудистые симптомы	1,24	1,26	1	0,49	0,92	0	7084,500	0,000*
10.	Респираторные симптомы	0,87	1,12	0	0,32	0,74	0	7813,000	0,000*
11.	Гастроинтестинальные симптомы	1,08	1,18	1	0,49	0,91	0	7550,000	0,000*
12.	Мочеполовые симптомы	0,76	1,07	0	0,23	0,62	0	7962,500	0,000*
13.	Вегетативные симптомы	0,91	1,05	1	0,44	0,75	0	8126,500	0,000*
14.	Поведение при осмотре	0,76	0,98	0	0,47	0,78	0	9209,000	0,019*
15.	Общий балл (Шкала тревоги Гамильтона)	16,1	10,8	14,5	6,92	6,65	5,5	5348,000	0,000*

* - $p < 0,05$

При изучении суицидального поведения нами была применена Колумбийская шкала суицидального риска, а также учитывалось наличие в анамнезе фактов аутоагрессивного

поведения в виде самопорезов. При оценке встречаемости суицидального поведения у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых с применением критерия Хи-квадрат были также обнаружены статистически значимые различия (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение встречаемости суицидальных идей, суицидальных попыток и самоповреждений в анамнезе у пациентов с инсомническими нарушениям и без таковых

№	Признак	Основная группа	%	Группа сравнения	%	Хи-квадрат	p-value
1.	Наличие суицидальных идей в анамнезе	46/134	34	29/172	17	12,421	0,000
2.	Суицидальная попытка в анамнезе	15/134	11	10/172	6	2,906	0,088
3.	Наличие самоповреждения в анамнезе (самопорезов)	27/134	20	19/172	11	4,886	0,027

* - $p < 0,05$

Таким образом, были обнаружены взаимосвязи инсомнических нарушений у больных с синдромом зависимости от алкоголя в постабстинентном периоде и депрессивных, тревожных нарушений, а также суицидального риска в анамнезе.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде.

Результаты сравнительного анализа распределения частот генотипов у пациентов с инсомническими нарушениями представлены в таблице 11. Также мы сравнили выраженность инсомнических нарушений у носителей различных генотипов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497). Статистически значимые отличия представлены в таблице 12.

Таблица 11 – Сравнение частоты встречаемости инсомнических нарушений у носителей различных генотипов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497)

Ген	Генотипы			Хи-квадрат; p-value
	CC	CT	TT	
<i>HTR2A</i> (rs6313)	47% (51/108)	42% (72/169)	37% (11/30)	$\chi^2=1,866$ $p=0,601$
	$\chi^2=0,865$ $p=0,352$		$\chi^2=0,659$ $p=0,417$	
<i>MTNR1A</i> (rs34532313)	41% (68/165)	50% (56/110)	31% (10/32)	$\chi^2=5,398$ $p=0,145$
	$\chi^2=0,861$ $p=0,354$		$\chi^2=2,233$ $p=0,135$	
<i>MTNR1B</i> (rs10830963)	35% (52/148)	52% (53/101)	50% (29/58)	$\chi^2=9,160$ $p=0,027^*$
	$\chi^2=8,42$		$\chi^2=1,173$	

	p= 0,004*		p=0,279	
<i>CLOCK</i> (rs1801260)	CC	CT	TT	$\chi^2=5,531$ p=0,137
	50% (9/18)	50% (70/141)	37% (55/148)	
	$\chi^2=0,314$ p= 0,575		$\chi^2=4,888$ p=0,027*	
<i>DRD2</i> (rs1800497)	CC	CT	TT	$\chi^2=6,243$ p=0,1
	41% (71/172)	50% (31/62)	31% (13/42)	
	$\chi^2=0,028$ p= 0,867		$\chi^2=2,340$ p=0,126	

* - p<0,05

Таблица 12 – Выраженность инсомнических нарушений у носителей различных генотипов исследуемых генов

№	Ген (ОНВ)	Инсомнические нарушения	Генотипы; Среднее ранговое (Mean Rank)			Н	p-value
			CC	CT	TT		
1.	<i>HTR2A</i> (rs6313)	Индекс качества сна (PSQI)	CC	CT	TT	5,892397	p =,0525
			158,1	155,5	115,8		
2.	<i>MTNR1B</i> (rs10830963)	Трудности засыпания	CC	CG	GG	11,26546	p =,0036*
			138	161,5	179,2		
3.	<i>MTNR1B</i> (rs10830963)	Индекс тяжести инсомнии (ISI)	137,9	166,1	171,2	9,009607	p =,01*
4.		Индекс качества сна (PSQI)	137	166,7	166,5	8,688165	p =,013*

* - p<0,05

Таким образом, можно сделать вывод о наличии взаимосвязи генов *MTNR1B*, *CLOCK* и инсомнических нарушений в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

Клинико-генетические ассоциации тяжести синдрома отмены алкоголя и носительства полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых.

В группе пациентов с инсомническими нарушениями при анализе выраженности клинических проявлений синдрома отмены алкоголя, а также его тяжести у носителей различных генотипов исследуемых генов, с применением критерия Краскела-Уоллиса, были обнаружены статистически значимые отличия, представленные в таблице 13.

Таблица 13 – Выраженность баллов, полученных с применением шкалы тяжести синдрома отмены алкоголя у носителей различных генотипов исследуемых генов у пациентов с инсомническими нарушениями

№	Ген (ОНВ)	Симптом (вопрос шкалы CIWA-Ar)	Генотипы; Среднее ранговое (Mean Rank)			Н	p-value
			CC	CT	TT		
1.	<i>HTR2A</i> (rs6313)	Пароксизмальность потливости	CC	CT	TT	7,107165	p =,0286
			56,6	73,13	81,1		
2.	<i>MTNR1A</i> (rs34532313)	Возбуждение	52,6	75,3	59,6	7,550592	p =,0229
3.		Слуховые галлюцинации	70,7	68,2	42	6,318427	p =,0425

4.		Пульс	65,3	75,6	37,1	9,448369	p =,0089
5.		Артериальное давление	66,8	73,3	33,7	9,386682	p =,0092
			CC	CG	GG		
6.	<i>MTNR1B</i> (rs10830963)	Пароксизмальная потливость	60,2	64,1	87	9,862143	p =,0072
7.		Ориентированность/ясность сознания	60	67	82	6,447435	p =,0398
			CC	CT	TT		
8.	<i>CLOCK</i> (rs1801260)	Тремор	72,7	75,2	56,8	7,480141	p =,0238
9.		Артериальное давление	78,3	73,5	57,1	6,693501	p =,0352
			CC	CT	TT		
10.	<i>DRD2</i> (rs1800497)	Нарушение координации	55	55,1	79,3	6,385093	p =,0411

* - p<0,05

В группе пациентов с инсомническими нарушениями были обнаружены статистически значимые отличия встречаемости судорожных припадков в структуре отмены алкоголя у носителей различных генотипов OНВrs1801260 гена *CLOCK* (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнение частоты встречаемости судорожных припадков в структуре синдрома отмены алкоголя у пациентов с инсомническими нарушениями в зависимости от носительства различных генотипов гена *CLOCK* (rs1801260)

№	Встречаемость судорожных припадков	Генотипы; n (%)			Хи-квадрат	p-value
		CC	CT	TT		
1.		1/9(11%)	17/70 (24%)	28/55 (51%)	11,991	0,002*

* - p<0,05

Результаты, полученные при анализе группы пациентов без инсомнических нарушений, представлены в таблице 15. Статистически значимых ассоциаций между частотой встречаемости алкогольного делирия, судорог после отмены алкоголя и носительством исследуемых генотипов в группе пациентов без инсомнических нарушений обнаружено не было.

Таблица 15 – Выраженность баллов, полученных с применением шкалы тяжести синдрома отмены алкоголя у носителей различных генотипов исследуемых генов у пациентов без инсомнических нарушений

№	Ген (OНВ)	Симптом (вопрос шкалы CIWA-Ag)	Генотипы; Среднее ранговое (Mean Rank)			N	p-value
			CC	CT	TT		
			CC	CG	GG		
1.	<i>HTR2A</i> (rs6313)	Зрительные галлюцинации	92,9	79,1	96,6	6,734207	p =,0345
2.		Тревога	95,9	77,6	95,7	6,047801	p =,0486
3.		Слуховые галлюцинации	95,8	79,7	84,8	5,861878	p =,0533
			CC	CG	GG		
4.	<i>MTNR1B</i> (rs10830963)	Тревога	78,8	88,3	102,9	5,793143	p =,0552
5.		Пульс	87,4	72,9	99,9	6,164151	p =,0459
			CC	CT	TT		
6.	<i>CLOCK</i> (rs1801260)	Возбуждение	128,9	79,2	86,6	8,237668	p =,0163
			CC	CT	TT		
7.	<i>DRD2</i> (rs1800497)	Головная боль	86,4	74,5	60,5	8,614721	p =,0135

* - p<0,05

Таким образом, мы обнаружили клинико-генетические ассоциации, характерные для пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых.

Клинико-генетические ассоциации депрессивных нарушений и связанных с ними феноменов и носительства полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых.

При анализе ассоциаций депрессивных симптомов, суицидальных мыслей и поведения и носительства полиморфных вариантов генов у пациентов с инсомническими нарушениями были обнаружены статистически значимые отличия (Таблица 16, Таблица 17).

Таблица 16 – Выраженность депрессивных нарушений, измеренных с применением Шкалы депрессии Монтгомери Асберга, а также интенсивности суицидальных идей у носителей различных генотипов исследуемых генов у пациентов с инсомническими нарушениями

№	Ген (ОНВ)	Сравниваемые показатели	Генотипы;			N	p-value
			Среднее ранговое (Mean Rank)				
			CC	CT	TT		
1.	<i>HTR2A</i> (rs6313)	Нарушение концентрации внимания	65	65,7	91	6,187096	p =,0453
			CC	CT	TT		
2.	<i>MTNR1A</i> (rs34532313)	Нарушение концентрации внимания	64,4	66,3	95,1	7,748859	p =,0208
3.		Интенсивность суицидальных идей	68,9	59,2	96,8	11,54899	p =,0031
4.		Утрата способности чувствовать	73,4	62	56,3	6,353945	p =,0417
			CC	CG	GG		
5.	<i>MTNR1B</i> (rs10830963)	Нарушение концентрации внимания	64,6	61,8	83,1	8,562591	p =,0138
		Общий балл по шкале MADRS	60,2	66,7	82,07	5,998471	p =,0498
			CC	CT	TT		
6.	<i>DRD2</i> (rs1800497)	Интенсивность суицидальных идей	55,07	68,5	55,2	6,735364	p =,0345

* - p<0,05

Статистически значимых ассоциаций депрессивных нарушений и носительством исследуемых генотипов в группе пациентов без инсомнических нарушений обнаружено не было.

Статистически значимых ассоциаций суицидальных мыслей и поведения в анамнезе и носительством исследуемых генотипов в группе пациентов без инсомнических нарушений обнаружено не было. Также не было обнаружено статистически значимых ассоциаций между выраженностью тревоги по шкале тревоги Гамильтона и носительством исследуемых генов.

Таблица 17 - Сравнение частоты встречаемости суицидальных мыслей и поведения в анамнезе у пациентов с инсомническими нарушениями

№	Ген (ОНВ)	Сравниваемые показатели	Генотипы; n (%)			Chi-квadrat	p-value
			CC	CT	TT		
1.	<i>MTNR1A</i> (rs34532313)	Наличие суицидальных идей в анамнезе	26/68(38%)	13/56(23%)	7/10 (70%)	9,173	0,01*
2.		Попытка суицида в анамнезе	8/68(12%)	3/56(5%)	4/10(40%)	10,289	0,006*
3.	<i>HTR2A</i> (rs6313)	Самоповреждения в анамнезе	22/123(18%)		5/11(45%)	4,77	0,029*
4.	<i>CLOCK</i> (rs1801260)	Самоповреждения в анамнезе	11/79(14%)		16/55(29%)	4,636	0,031

* - $p < 0,05$

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде в анамнезе на 12 % чаще встречаются судорожные припадки после отмены алкоголя и на 11 % чаще алкогольный делирий. Показатели инсомнии по индексу тяжести инсомнии связаны прямой корреляционной связью с результатами по шкале тяжести синдрома отмены алкоголя.

2. Инсомнические нарушения в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя связаны прямой корреляционной связью с показателями депрессивных нарушений по шкале депрессии MADRS и выраженностью тревоги по шкале тревоги Гамильтона, а также суицидальным поведением в анамнезе.

3. Выявлены ассоциации инсомнических нарушений в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и генотипа GG гена *MTNR1B* (rs10830963), а генотип TT гена *CLOCK* (rs1801260) ассоциирован с отсутствием инсомнических нарушений в постабстинентном периоде.

4. Определены различия клинико-генетических ассоциаций течения синдрома отмены алкоголя у пациентов с инсомническими нарушениями и без таковых. Для исследуемой группы выявлены ассоциации: генотипа GG гена *MTNR1B* (rs10830963) с пароксизмальной потливостью и дезориентацией по шкале CIWA-Ar; генотипа TT гена *HTR2A* (rs6313) и пароксизмальной потливостью; генотипа TT гена *CLOCK* (rs1801260) и судорожных припадков в структуре синдрома отмены алкоголя; генотипа TT гена *MTNR1A* (rs34532313) и слуховых галлюцинаций, тахикардии и артериальной гипертензии. Для пациентов без инсомнических нарушений: носительство гомозиготных генотипов гена *HTR2A* (rs6313) связано с тревогой, зрительными и слуховыми галлюцинациями; генотип GG гена *MTNR1B* (rs10830963) ассоциирован с тревогой и тахикардией; носительство генотипа CC гена *CLOCK* (rs1801260) ассоциировано с возбуждением; генотип CC гена *DRD2* (rs1800497) ассоциирован с головной болью.

5. Установлено, что генетическими маркерами риска суицидального поведения у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде, в отличие от пациентов без инсомнических нарушений, является генотип ТТ гена *MTNR1A* (rs34532313), генотип ТТ гена *HTR2A* (rs6313), генотип ТТ гена *CLOCK* (rs1801260). Генотип GG гена *MTNR1B* (rs10830963) ассоциирован с депрессивными нарушениями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно проводить оценку наличия и выраженности инсомнических нарушений в постабстинентном периоде в качестве значимого признака для прогнозирования тяжести протекания алкогольной зависимости, тяжести синдрома отмены алкоголя при возможных последующих госпитализациях, риска развития судорожного синдрома в структуре отмены алкоголя и алкогольного делирия, а также депрессивных нарушений и суицидального риска.

2. Рекомендуется определять носительство ОНВ гена *MTNR1B* (rs10830963) для определения группы риска развития инсомнических нарушений и депрессивных нарушений в постабстинентном периоде, тяжелого течения синдрома отмены алкоголя.

3. Предлагается определять носительство ОНВ гена *CLOCK* (rs1801260) для определения группы риска инсомнических нарушений в постабстинентном периоде и развития судорожных припадков после отмены алкоголя.

4. Рекомендуется определять носительство ОНВ гена *HTR2A* (rs6313) для выявления группы риска развития алкогольного делирия.

5. Предлагается определять носительство ОНВ гена *MTNR1A* (rs34532313) и *DRD2* (rs1800497) для определения группы риска суицидального поведения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Научные публикации в журналах, входящих в перечень ВАК

1. **Ефремов И.С.** и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) и бессонницы при синдроме зависимости от алкоголя // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – №. 5. – С. 34-39. (Scopus)

2. **Ефремов И.С.** и др. Расстройства сна и алкогольная зависимость / А.Р. Асадуллин, И.С. Ефремов // Вопросы наркологии. – 2019. – № 8. – С. 44-44.

3. **Ефремов И.С.** и др. Алкоголь и нарушения сна / И.С. Ефремов, А.Р. Асадуллин, Р.Ф. Насырова [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2020. – № 3. – С. 27-34.

4. **Ефремов И.С.** и др. Ассоциация депрессивных расстройств, сопровождающихся нарушением сна, и тяжести клинической картины алкогольной зависимости / И.С. Ефремов, А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова, Р.Ф. Насырова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 8. – С. 19-27.

5. **Ефремов И.С.** и др. Роль нарушений сна и дисрегуляции мелатонинергической системы в формировании расстройств употребления алкоголя / А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова, **И.С. Ефремов** [и др.] // Наркология. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 66-75.

6. **Ефремов И.С.** и др. Исследование ассоциации суицидального поведения и расстройств сна у людей с алкогольной зависимостью / И.С. Ефремов, А.Р. Асадуллин, Р.Ф. Насырова [и др.] // Неврологический вестник. - 2020. - Т. 52, № 2. - С. 63-66.

Другие научные публикации

1. **Efremov I. S.** et al. Association of alcohol withdrawal severity with MTNR1A (rs34532313) and MTNR1B (rs10830963) genes polymorphisms //Personalized Psychiatry and Neurology. – 2021. – Т. 1. – №. 2. – С. 111-116.

2. **Ефремов И.С.** и др. Особенности суицидального поведения у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью с расстройствами сна и без / **И.С. Ефремов**, Э.А. Ахметова // Материалы V конференции для специалистов сферы охраны психического здоровья (23-24 мая 2019 г., Волгоград). – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2019. – С. 21-23.

3. **Ефремов И.С.** и др. Алкоголь и нарушение сна / А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова, **И.С. Ефремов**, В.Р. Башаров // Психотерапевтическая помощь. Достижения, задачи и перспективы: материалы Всероссийской научно-практической конференции (7-9 июня 2019 г., Уфа). – Уфа, 2019. – С. 47-48.

4. **Ефремов И.С.** и др. Поиск ассоциаций между депрессивными проявлениями и качеством сна у лиц с алкогольной зависимостью / **И.С. Ефремов**, Р.Ф. Насырова, В.Л. Юлдашев [и др.] // Психическое здоровье семьи в современном мире: сборник тезисов III Российской конференции с международным участием (24-25 октября 2019 г., Томск) / под ред. Н.А. Бохана, А.В. Семке, Е.В. Гуткевич. – Томск: Отдел полиграфии Томского ЦНТИ, 2019. – С. 115-117.

5. **Ефремов И.С.** и др. Исследование взаимосвязи суицидального поведения и выраженности депрессии у лиц, страдающих алкогольной зависимостью / **И.С. Ефремов** // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № S1. – С. 1566-1570.

6. **Ефремов И.С.** и др. Роль некоторых социальных факторов в суицидальном поведении у лиц, страдающих алкогольной зависимостью / **И.С. Ефремов**, А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова // Биология ватиббийтмуаммолари. – 2019. - № 4-1 (114): Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии, медицинской психологии и суицидологии: современная практика и направления развития» (17–18 октября 2019 г., Самарканд (Узбекистан)). – С. 29-30.

7. **Ефремов И.С.** Нарушения сна у лиц с синдромом зависимости от алкоголя / **И.С. Ефремов** // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста: материалы V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов (10-11 октября 2019 г., Рязань). – Рязань, 2019. – С. 163-165.

8. **Ефремов И.С.** и др. Ассоциация тяжести синдрома отмены алкоголя с полиморфными вариантами генов рецепторов мелатонина MTNR1A (rs34532313), MTNR1B

(rs10830963): [Электронный ресурс] / И.С. Ефремов, Р.Ф. Насырова, Д.Р. Тухватуллина, А.Р. Асадуллин // Тезисы XVII съезда психиатров России совместно с международным Конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению» (15–18 мая 2021 г., Санкт-Петербург) / под общ. ред. Н.Г. Незнанова. — СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2021. —Режим доступа: www.psychiatr.ru/events/833

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

<i>HTR2A</i>	ген серотониновых рецепторов 5-HT _{2A}
<i>MTNR1A</i>	ген рецепторов мелатонина 1A
<i>MTNR1B</i>	ген рецепторов мелатонина 1B
<i>CLOCK</i>	ген белка CLOCK
<i>DRD2</i>	ген рецепторов дофамина D2
ISI	индекс тяжести инсомнии (англ. – Insomnia Severity Index)
PSQI	питтсбургский опросник на определение индекса качества сна (англ. – Pittsburgh Sleep Quality Index)
CIWA-Ar	шкала оценки состояния отмены алкоголя (англ. – Clinical Institute Withdrawal Assessment-Alcohol, revised scale)
CGI-S	шкала общих клинических впечатлений (англ. – Clinical Global Impression of Severity)
MADRS	шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберг (англ. – Montgomery—Asberg Depression Rating Scale)
HARS	шкала тревоги Гамильтона (англ. – Hamilton Anxiety Rating Scale)
C-SSRS	колумбийская шкала серьезности суицидальных намерений (англ. – Columbia Suicide Severity Rating Scale)
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ОНВ	однонуклеотидный вариант (англ. – <i>SNP, Single Nucleotide Polymorphism</i>)
Mean	среднее арифметическое
Med.	медиана
Std. Dev.	стандартное отклонение