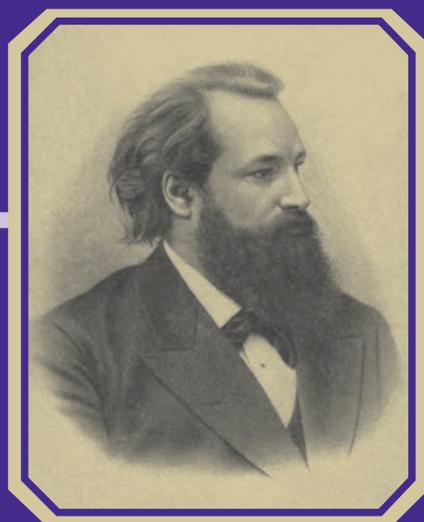


ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 118



4'2018

Выпуск 2

Расстройства сна

МЕДИА  СФЕРА

РАСШИРЯЯ ГРАНИЦЫ ПРИВЫЧНОГО В ТЕРАПИИ БОЛИ

АРКОКСИА® МОЖЕТ ПРЕДЛОЖИТЬ БОЛЬШЕ, ЧЕМ ВЫ ОЖИДАЕТЕ

- ▶ Широкие терапевтические возможности: дозировки 30, 60, 90, 120 мг¹
- ▶ Достигает максимальной концентрации в плазме так же быстро, как инъекционные формы НПВП^{1,2,5,6,*}
- ▶ Аркоксиа® 120 мг оказывает наиболее выраженное обезболивающее действие при острой боли среди всех НПВП, опережая даже Кеторолак 60мг внутримышечно³
- ▶ Доказано снижает периферическую и центральную сенситизацию^{4,**}



Ключевая информация по безопасности из инструкции по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

Регистрационный номер: ЛСР-009511/08. Торговое название: АРКОКСИА®. МНН: эторикоксиб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Эторикоксиб при пероральном приеме в терапевтических концентрациях является селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). В клинических фармакологических исследованиях эторикоксиб дозозависимо ингибировал ЦОГ-2, не оказывая влияния на ЦОГ-1 при применении суточной дозы до 150 мг. Препарат не ингибирует синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и не влияет на функцию тромбоцитов. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом. Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Препарат АРКОКСИА® следует применять в минимально эффективной дозе минимально возможным коротким курсом. **Способ применения.** Рекомендуемая доза составляет 30 мг один раз в день или 60 мг один раз в день. **Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит.** Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При острых, сопровождающих острую боль, препарат АРКОКСИА® следует применять только в острый симптоматический период. **Острый подагрический артрит.** Рекомендуемая в острый период доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. **Острая боль после стоматологических операций.** Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При лечении острой боли после стоматологических операций препарат АРКОКСИА® следует применять только в острый период не более 3 дней. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, находящаяся в группе риска при длительном применении НПВП. Следует соблюдать осторожность при сопутствующей терапии следующими препаратами: антикоагулянты (например, варфарин), антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел); препараты, метаболизирующиеся сульфотрансферазами. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ при применении НПВП, в частности у пожилых, пациентов, которые одновременно применяют другие НПВП, в т.ч. ацетилсалициловую кислоту, а также у пациентов с такими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как язва или желудочно-кишечное кровотечение. Пациентам с известными факторами риска развития СС-осложнений (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать эторикоксиб только после тщательной оценки пользы и риска. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата АРКОКСИА® пациентам, у которых в анамнезе имеется сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка или артериальная гипертензия. Во время лечения эторикоксиком следует обратить особое внимание на контроль АД, которое следует контролировать в течение 2 недель после начала лечения и периодически в дальнейшем. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки покрытые пленочной оболочкой 30мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Не использовать по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту врача. ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды.

1. Инструкция по применению препарата Аркоксиа. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Мовалис. 3. <http://www.bandolier.org.uk/booth/painrap/Activet/Analgesics/Leagtab.html>. 4. Lars Arendt-Nielsen Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis, 2016. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Кеторол. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Артокан. * В дозировке 120 мг. ** В дозировке 60 мг в группе пациентов с остеоартрозом.



ООО «МСД Фармастютлалк»

Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1. Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94, www.msd.ru

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. MUSC-1244567-0000 01.2018

Всероссийское общество неврологов

Российское общество психиатров

Издательство «Медиа Сфера»

«Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал.

Выходит 12 раз в год.

Основан в 1901 году

А.Я. Кожевниковым.

Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry) is a monthly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 1901.

Журнал представлен в следующих международных базах данных:

РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI), PubMed/ Medline, Index Medicus, Ulrich's Periodicals Directory, Scopus/EMBASE, Google Scholar.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,

Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.

Тел.: (495) 482-4329

Факс: (495) 482-4312

E-mail: info@mediasphera.ru

www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

Отдел рекламы: (495) 482-0604

E-mail: reklama@mediasphera.ru

Отдел подписки: (495) 482-5336

E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

117152 Москва,

Загородное ш., д. 2, строение 16,

НЦ психического здоровья РАН.

Тел.: (495) 109-0393; доб. 32-11, 34-12;

E-mail: npravsh@mail.ru,

va_mironova@mail.ru

Зав. редакцией Н.Н. Павшенко

Оригинал-макет изготовлен

издательством Медиа Сфера

Компьютерный набор и верстка:

М.Л. Калужнин, Е.Л. Коган



Индексы по каталогу агентства «Роспечать»

Для индивидуальных подписчиков:

71438 — журнал

70531 — журнал+тематический выпуск (комплект)

Для предприятий и организаций:

71439 — журнал

70528 — журнал+тематический выпуск (комплект)

Подписано в печать 13.07.18

Формат 60×90 1/8; тираж 4000 экз.

Усл.печ.л. 18. Заказ 2641

Отпечатано в ООО «ТИПОГРАФИЯ КС-ПРИНТ»

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ ИМЕНИ С.С.КОРСАКОВА

Том 118 Выпуск 2. Расстройства сна 4'2018

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Е.И. Гусев, акад. РАН

Зам. гл. редактора Д.Д. Орловская, д.м.н., проф.

Зам. гл. редактора В.И. Скворцова, член-корр. РАН

Отв. секретарь А.В. Горюнов, к.м.н.

Отв. секретарь П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф.

Г.Н. Авакян, д.м.н., проф.

А.С. Аведисова, д.м.н., проф.

Э.И. Богданов, д.м.н., проф.

А.Н. Боголепова, д.м.н., проф.

А.Н. Бойко, д.м.н., проф.

О.Н. Воскресенская, д.м.н., проф.

А.Б. Гехт, д.м.н., проф.

В.Л. Голубев, д.м.н., проф.

В.П. Зыков, д.м.н., проф.

Н.Н. Иванец, член-корр. РАН

С.Н. Иллариошкин, член-корр. РАН

Л.А. Калашникова, д.м.н., проф.

З.И. Кекелидзе, д.м.н., проф.

М.А. Кинкулькина, член-корр. РАН

Т.П. Ключник, д.м.н., проф.

В.Н. Краснов, д.м.н., проф.

В.В. Крылов, акад. РАН

О.С. Левин, д.м.н., проф.

М.А. Луцкий, д.м.н., проф.

М.Ю. Мартынов, член-корр. РАН

Н.Г. Незнанов, д.м.н., проф.

В.А. Парфенов, д.м.н., проф.

А.Г. Санадзе, д.м.н., проф.

А.А. Скоромец, акад. РАН

И.Д. Стулин, д.м.н., проф.

А.С. Тиганов, акад. РАН

Ю.М. Филатов, член-корр. РАН

А. Хаас, проф., Германия

Д.Ф. Хритинин, член-корр. РАН

Б.Д. Цыганков, член-корр. РАН

Т.Е. Шмидт, к.м.н., доц.

Н.Н. Яхно, акад. РАН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Бадалян (Москва, Россия)

Н.Н. Боголепов (Москва, Россия)

Н.А. Бохан (Томск, Россия)

М. Брайнин (Австрия)

П. Вольф (Билефельд, Германия)

Б.Г. Гафуров (Ташкент, Узбекистан)

Н.В. Говорин (Чита, Россия)

Ф.Е. Горбунов (Москва, Россия)

С.В. Горюнов (Балкбруг, Нидерланды)

С.А. Громов (Санкт-Петербург, Россия)

А.А. Дембинскас (Вильнюс, Литва)

Е.Г. Дубенко (Харьков, Украина)

Н.Н. Заваденко (Москва, Россия)

С.К. Евтушенко (Донецк, Украина)

А.П. Иерусалимский (Новосибирск, Россия)

М.Ф. Исмагилов (Казань, Россия)

П. Кальвах (Прага, Чехия)

В.А. Карлов (Москва, Россия)

В.И. Козьявкин (Львов, Украина)

М.В. Кольчева (Москва, Россия)

А.В. Лебедева (Москва, Россия)

В.В. Марилов (Москва, Россия)

О.А. Милованова (Москва, Россия)

А.А. Михайленко (Санкт-Петербург, Россия)

А.В. Мусаев (Баку, Азербайджан)

К.Ю. Мухин (Москва, Россия)

Л.Б. Новикова (Уфа, Россия)

С.А. Овсянников (Москва, Россия)

М.М. Одинак (Санкт-Петербург, Россия)

Н.Ю. Пятницкий (Москва, Россия)

В.А. Руднев (Красноярск, Россия)

Н. Сарториус (Женева, Швейцария)

Ю.П. Сиволап (Москва, Россия)

В.Д. Трошин (Нижний Новгород, Россия)

Д. Тул (Уинстон-Салем, США)

Ю.С. Тунян (Ереван, Армения)

Г. Шазо (Лион, Франция)

Р.Р. Шакаришвили (Тбилиси, Грузия)

К. Шимригк (Хомбург, Германия)

В.И. Шмырев (Москва, Россия)

В.В. Шпрах (Иркутск, Россия)

А.А. Шутов (Пермь, Россия)

Г.И. Энина (Рига, Латвия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Выпуск 2. Расстройства сна

Полужтков М.Г.

От исследований сна — к клинической практике

4 Poluektov M.G.

Sleep: from research towards clinical practice

ФИЗИОЛОГИЯ СНА

PHYSIOLOGY OF SLEEP

Пигарев И.Н., Пигарева М.Л.

Прогресс изучения сна в эпоху электрофизиологии. Висцеральная теория сна

5 Pigarev I.N., Pigareva M.L.

Progress of sleep studies in the age of electrophysiology. The visceral theory of sleep

Симонова В.В., Гузев М.А., Карпенко М.Н., Шемякова Т.С., Екимова И.В., Пастухов Ю.Ф.

Изменения характеристик сна и суммарной двигательной активности в модели доклинической стадии болезни Паркинсона у старых крыс

14 Simonova V.V., Guzev M.A., Karpenko M.N., Shemyakova T.S., Ekimova I.V., Pastukhov Yu.F.

Changes in characteristics of sleep-wake cycle and motor activity at the preclinical stage of Parkinson's disease in old rats

Будкевич Р.О., Будкевич Е.В.

Тревожность, самооценка сна, кортизол и антиоксидантная активность слюны у студентов при эпизодической сменной работе

21 Budkevich R.O., Budkevich E.V.

Anxiety, sleep self-assessment, cortisol and saliva antioxidants in students with occasional experience of shift work

РАССТРОЙСТВА СНА

SLEEP DISORDERS

Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А., Ротарь О.П., Свиричев Ю.В., Жернакова Ю.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Бойцов С.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В.

Социально-демографические аспекты инсомнии в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ

26 Bochkarev M.V., Korostovtseva L.S., Filchenko I.A., Rotar O.P., Sviryaev Yu.V., Zhernakova Yu.V., Shalnova S.A., Konradi A.O., Boitsov S.A., Chazova I.E., Shlyakhto E.V.

Social-demographic aspects of insomnia in the Russian population according to ESSE-RF study

Журавлева Е.В., Дубинина Е.А., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А., Бочкарев М.В., Станкова Е.П., Свиричев Ю.В., Алехин А.Н., Конради А.О.

Уровень стресса и стресс-преодолевающее поведение у пациентов с хронической инсомнией

35 Zhuravlyova E.V., Dubinina E.A., Korostovtseva L.S., Filchenko I.A., Bochkarev M.V., Stankova E.P., Sviryaev Yu.V., Alekhin A.N., Konradi A.O.

Stress levels and coping behavior in patients with chronic insomnia

Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Крымов Э.А., Панов Д.О.

Динамика нарушений сна и характеристики здоровья, отношения к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин 25—44 лет в России (Сибирь)

43 Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V., Krymov E.A., Panov D.O.

Dynamics of sleep disorders and health characteristics, relationship to prevention of cardiovascular diseases among women 25—44 years old in Russia/Siberian

Мадаева И.М., Бердина О.Н., Шолохов Л.Ф., Семенова Н.В., Колесникова Л.И.

Патофизиологические аспекты функционирования системы нейроэндокринной регуляции при синдроме обструктивного апноэ сна

55 Madaeva I.M., Berdina O.N., Sholokhov L.F., Semenova N.V., Kolesnikova L.I.

Pathophysiological aspects of neuro-endocrine regulation system in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Караваяева Т.А., Михайлов В.А., Васильева А.В., Полторак С.В., Поляков А.Ю., Моргачева Т.В., Сафонова Н.Ю.

Сравнительное исследование эффективности личностно-ориентированной (реконструктивной) и когнитивно-поведенческой психотерапии при тревожных расстройствах невротического уровня с инсомнией

60 Karavaeva T.A., Mikhailov V.A., Vasileva A.V., Poltorak S.V., Polyakov A.Yu., Morgacheva T.V., Safonova N.Yu.

A comparative study of the efficacy of personality-oriented (reconstructive) and cognitive-behavioral psychotherapy in neurotic anxiety disorders with insomnia

Бурчаков Д.И.

Доксиламин и мелатонин в коррекции нарушений сна в гинекологической практике

67 Burchakov D.I.

Doxylamine and melatonin in treatment of sleep disruption in gynecological practice

Стрыгин К.Н.

Роль центральных блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии

73 Strygin K.N.

The role of central histamine receptor blockers in the treatment of insomnia

Яковлева О.В., Полужтков М.Г., Левин О.С., Ляшенко Е.А.

Нарушения сна и бодрствования при нейродегенеративных заболеваниях

83 Yakovleva O.V., Poluektov M.G., Levin O.S., Lyashenko E.A.

Sleep and wakefulness disorders in neurodegenerative diseases

МЕДИЦИНА СНА

SLEEP MEDICINE

Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В.

Нарушение секреции мелатонина и эффективность заместительной терапии при расстройствах сна

92 Zybina N.N., Tikhomirova O.V.

Disturbances in melatonin secretion and the efficacy of replacement therapy in sleep disorders

Корабельникова Е.А.
Нарушения сна при паническом расстройстве

Тардов М.В., Полуэктов М.Г.
Нарушения сна при хронических болевых синдромах

Пальман А.Д.
Сон и его нарушения при хронической обструктивной болезни легких

Рушкевич Ю.Н., Галиевская О.В., Лихачев С.А.
Расстройства дыхания во сне при болезни двигательного нейрона

Арапова Ю.Ю., Кузнецова Н.С., Росторгуев Э.Е., Протасова Т.П., Шихлярова А.И.
Организация ночного сна у пациентов с первичной опухолью мозга

99 *Korabelnikova E.A.*
Sleep disturbances in panic disorders

107 *Tardov M.V., Poluektov M.G.*
Sleep disorders in chronic pain syndromes

113 *Palman A.D.*
Sleep and its' disturbanses in chronic obstructive pulmonary disease

119 *Rushkevich Yu.N. , Haliyeuskaya O.V., Likhachev S.A.*
Sleep-disordered breathing in motor neuron disease

124 *Arapova Yu. Yu., Kuznetsova N.S., Rostorguev E.E., Protasova T.P., Shikhliarova A.I.*
Night sleep organization in patients with primary brain tumor

ИСТОРИЯ СОМНОЛОГИИ

Куц А.С., Полуэктов М.Г.
Исследование нарколепсии в России. Исторический очерк

Голенков А.В., Полуэктов М.Г.
Наукометрический анализ материалов 10 всероссийских конференций «Актуальные вопросы сомнологии» (1998—2016)

HISTORY OF SOMNOLOGY

129 *Kuts A.S., Poluektov M.G.*
Studies of narcolepsy in Russia. Historical view

139 *Golenkov A.V., Poluektov M.G.*
A scientometric analysis of materials of 10 All-Russian conferences «Modern problems of somnology» (1998—2016)

Выпуск 2 журнала №4, 2018 (Расстройства сна) подготовлен редакционной коллегией в составе:

***Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, П.Р. Камчатнов, А.Н. Боголепова,
М.Г. Полуэктов, В.М. Ковальзон, А.А. Путилов***
Ответственный за выпуск к.м.н., доцент М.Г. Полуэктов

От исследований сна — к клинической практике

Sleep: from research towards clinical practice

Прошедший 2017 год ознаменовался вручением Нобелевской премии по физиологии и медицине группе ученых, открывших механизм работы внутренних часов живой клетки. Его связывают прежде всего с накоплением в цитоплазме белка PER, кодируемого соответствующим геном. При увеличении концентрации этого белка транскрипция гена тормозится, образуя петлю обратной связи с периодом около суток. В дальнейшем учеными были открыты и другие белки, необходимые для точной работы этого механизма. Наличие внутреннего источника биологических ритмов у живых существ демонстрирует тщетность попыток современного индустриального общества повлиять на них с целью увеличения продолжительности времени, отводимого для работы или отдыха. Этот феномен называют еще «эффектом Эдисона», поскольку именно американский изобретатель усовершенствовал электрическую лампочку так, что ее стало возможным производить в промышленных масштабах, в результате чего у человека появилась возможность «превращать день в ночь». В дальнейшем оказалось, что рассогласование биологических и социальных ритмов у людей, работающих по сменному графику, приводит к учащению числа соматических заболеваний, например опухолей молочной железы, что было признано Международным агентством по изучению рака в 2007 г. На уменьшение рисков для здоровья в группах людей, вынужденных продолжать работать в таком режиме, направлены исследования хронобиологов, посвященные выявлению носителей аллеля гена *PER3* как более устойчивых к десинхронизации, и фармакологов, оценивающих протективные эффекты гормона мелатонина.

Другой иллюстрацией востребованности результатов фундаментальных исследований сна для клинической практики может служить обнаруженный в 2013 г. феномен увеличения в 1,6 раза клиренса бета-амилоида в головном мозге во время сна вследствие увеличения межклеточных пространств. Это позволяет объяснить, почему когнитивные нарушения быстрее развиваются у пожилых пациентов с нарушениями сна. В недавно опубликованном исследовании, проведенном с использованием по-

зитронной эмиссионной томографии у здоровых добровольцев, было показано, что даже одна ночь без сна сопровождается увеличением содержания бета-амилоида в гиппокампе и таламусе на 5%. Таким образом, получено еще одно подтверждение необходимости достаточного количества сна для сохранения когнитивного здоровья даже в среднем возрасте.

Важные клинические последствия может иметь и активно развивающаяся в настоящее время теория локального сна. Показано, что при наличии поведенческой и электрофизиологической картины сна в целом в некоторых областях головного мозга может появляться активность, соответствующая состоянию бодрствования. Этим объясняется развитие некоторых парасомний. Первым подтвержденным случаем локального сна у человека была осуществленная в 2012 г. регистрация при помощи имплантированных электродов приступа конфузионного пробуждения у мальчика 7 лет, во время которого в моторной коре, поясной извилине, теменной и височной долях регистрировалась ЭЭГ бодрствования, в то время как биоэлектрическая активность лобных ассоциативных зон соответствовала 3-й стадии медленноволнового сна. Получены данные, свидетельствующие, что часто встречающаяся у больных с инсомнией недооценка времени сна также может быть связана с феноменом локального бодрствования областей мозга, связанных с сохранением сознания (кора островковой доли и поясной извилины). У пациентов, которые считали, что засыпали дольше, чем это показало полисомнографическое исследование, метаболизм глюкозы был повышен именно в этих зонах (т.е. их сознание «засыпало медленнее»). Эта находка акцентирует внимание на возможности использования техник управления сознанием в лечении хронической инсомнии.

О многих других важных вопросах клинической и фундаментальной сомнологии Вы сможете узнать в этом выпуске нашего журнала.

Доцент *М.Г. Полуэктов*

<https://doi.org/10.17116/jnevro2018118425>

Прогресс изучения сна в эпоху электрофизиологии. Висцеральная теория сна

И.Н. ПИГАРЕВ^{1*}, М.Л. ПИГАРЕВА²

¹ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» РАН, Москва, Россия; ²ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия

Электрофизиологические методы исследования нервной системы открыли новые возможности для изучения сна. Было обнаружено, что частота импульсации нейронов коры головного мозга во сне не только не снижается, но может существенно превышать средний уровень их активности в периоды бодрствования. Одной из гипотез, объясняющих высокую активность корковых нейронов в то время, когда пороги сенсорного восприятия повышены и проведение сигналов из внешнего мира и от собственного тела в кору мозга практически заблокировано, является висцеральная теория сна, которая предполагает, что во время сна в кору мозга для анализа начинает поступать интероцептивная афферентация от всех висцеральных систем организма. В статье дан обзор работ, посвященных прямой экспериментальной проверке этой теории.

Ключевые слова: сон, висцеральные системы, электрофизиология, висцеральная теория сна, назначение сна.

Progress of sleep studies in the age of electrophysiology. The visceral theory of sleep

I.N. PIGAREV, M.L. PIGAREVA

Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute) RAS, Moscow, Russia; Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia

Electrophysiological methods of studying the nervous system have opened up new opportunities for investigations of sleep. Striking changes in the pattern of EEG during the transition from wakefulness to sleep made it's recording a mandatory element of any somnological research. It was also found that the frequency of neuronal firing in the cerebral cortex during sleep does not decrease, but can significantly exceed the average level of the cortical activity during wakefulness. But it remained the main mystery of sleep, what was associated with this high activity of cortical neurons at a time when the thresholds of sensory perception raised and the propagation of signals from the outside world and from the own body towards the cerebral cortex were almost blocked. The resolution of this paradoxical situation was suggested by the visceral theory of sleep. This theory was based on the assumption that during sleep interoceptive afferentation from all visceral systems of the body arrives for analysis into the cerebral cortex. This article offers an overview of the studies performed for direct experimental verification of non-trivial predictions of this theory.

Keywords: sleep, visceral systems, electrophysiology, visceral theory of sleep, function of sleep.

В предыдущем номере этого журнала, посвященном проблемам сомнологии [1], вниманию читателей был представлен ряд забытых, но важных, с нашей точки зрения, работ, выполненных до эпохи электрофизиологии. Тот обзор задумывался как введение, подготавливающее читателей к восприятию нового подхода к изучению сна, которое привело к появлению теории, объясняющей назначение этого состояния организма. Настоящую статью можно читать и как независимую работу, но история приближения к пониманию функционального назначения сна будет более полной, если предварительно ознакомиться с содержанием предыдущей короткой публикации.

Следует отметить, что настоящий обзор не является строго историческим. Касаясь развития иссле-

дований сна, мы приводим минимум ссылок, поскольку большинство из упоминаемых работ хорошо известны и были широко представлены. Можно, например, обратиться к монографии В.М. Коваль-зона [2], где имеются необходимые библиографические ссылки. В настоящей публикации отмечены менее известные работы и исследования, которые внесли особый вклад в понимание функционально-го назначения сна.

Вклад методов электрофизиологии в изменение представлений о сущности сна

Предыдущая статья [1] заканчивалась описанием экспериментов, проведенных в лаборатории акад. К.М. Быкова в Ленинграде в 1936 г. Как и в существенно более ранних опытах М.М. Манасеи-

ной, в исследовании было показано, что лишение сна приводит к многочисленным патологическим отклонениям в работе висцеральных систем и неминуемой гибели животных. Когда проводились эти поведенческие эксперименты, в сомнологии уже начиналась эпоха электрофизиологии, открывшая новые горизонты в изучении работы головного мозга и, в частности, в изучении сна.

Вскоре после открытия Н. Berger [3] метода электроэнцефалографии и записи первой электроэнцефалограммы (ЭЭГ) А. Lumis и соавт. [4, 5] в США детально исследовали электрическую активность мозга человека в состоянии сна и описали динамику появления сонных веретен, К-комплексов и медленноволновой активности при переходе от состояния бодрствования ко сну. Через год после выхода их работы немецкий ученый R. Klauе [6] записал ЭЭГ с поверхности твердой мозговой оболочки и непосредственно из серого вещества коры мозга естественно спящей кошки. Было показано, что при переходе от бодрствования ко сну в электрической активности мозга кошки происходят те же изменения, что и в ЭЭГ человека. Но в экспериментах R. Klauе был обнаружен и новый феномен — исчезновение медленных волн (десинхронизация ЭЭГ) в периоды наиболее глубокого сна. Сейчас это состояние называют фазой быстрого, или парадоксального, сна. В зарубежной литературе для обозначения этого состояния принят термин «REM sleep» (Rapid eye movement sleep — сон с быстрыми движениями глаз). Как это нередко случается в науке, открытие быстрого сна несправедливо ассоциируют с именами К. Aserinsky и N. Kleitman [7], заметивших и описавших это явление и у человека через 20 лет после публикации работы R. Klauе [6].

Ярко выраженные изменения характера электрической активности мозга при переходе от спокойного бодрствования ко сну сделали ЭЭГ неотъемлемым компонентом изучения сна на многие годы. В то же время это привело к появлению ошибочного суждения, что рисунок ЭЭГ является объективным показателем наступления сна. Исследователи забывали, что первичными все-таки были наблюдения за поведенческими критериями наступающего сна, а изменения ЭЭГ всего лишь хорошо коррелировали во времени с этими моментами.

Наблюдаемые яркие изменения структуры ЭЭГ по мере развития сна поддерживали убежденность большинства ученых в том, что состояние сна прежде всего важно для обеспечения работы головного мозга. Появление медленных волн в ЭЭГ рассматривалось как отражение особого состояния мозга в период сна, функциональное назначение которого оставалось загадкой. Внимание сомнологов снова концентрировалось на изучении мозговых процессов в периоды сна, а обнаруженные ранее драматические висцеральные нарушения, сопровождающие

депривацию сна, опять ушли на задний план и долго еще игнорировались при обсуждении функционального назначения этого состояния.

Новая эра электрофизиологии не ограничивалась регистрацией ЭЭГ. Важнейшими для сомнологии стали результаты экспериментов с регистрацией активности одиночных нейронов коры головного мозга в процессе развития сна. Было обнаружено, что во сне средняя частота импульсной активности нейронов коры не только не снижалась, но могла даже возрастать. Действительно, в периоды медленного сна характер импульсных разрядов нейронов коры изменялся. Даже при сохранении средней частоты импульсации нейроны меняли структуру импульсных разрядов. Импульсы группировались в высокочастотные пачки, разделенные паузами молчания. Ритмика пачек нейронной активности часто хорошо совпадала с ритмикой медленных волн ЭЭГ. Особенно сильной активация нейронов становилась в фазу быстрого (парадоксального) сна, когда отдельные высокочастотные пачки импульсов сливались в практически непрерывный высокочастотный разряд, продолжающийся до окончания этой фазы сна.

Результаты этих многократно повторенных в разных лабораториях наблюдений, несомненно, требовали отказаться от представления о сне как о разлитом корковом торможении. Характер нейронной активности в процессе сна позволил сделать и другое, очень важное, заключение. Стало ясно, что активность нейронов коры не имеет жесткой и однозначной связи с поведением животного. Так, нейроны зрительной коры в бодрствовании реагировали импульсными разрядами на появление и движение объектов в поле зрения. Активация нейронов моторной или соматосенсорной коры была связана с определенными движениями животного. А во время сна аналогичная активность тех же самых нейронов зрительной или соматосенсорной коры происходила при полном отсутствии каких-либо зрительных стимулов или двигательной активности. При этом пороги сенсорного восприятия во сне поднимались настолько, что реальные зрительные или соматические стимулы не приводили к активации этих нейронов.

После работ И.П. Павлова реализация высших психических, или, как их чаще называют сейчас, когнитивных функций ассоциировалась с работой коры больших полушарий. Характер активности нейронов коры головного мозга в процессе сна определенно противоречил такому заключению. Очевидно, что во сне когнитивные функции затухают или минимизируются. А активность нейронов во всех корковых зонах во время сна сохраняется на том же уровне или даже возрастает. Сон оставался явлением непонятным. Недаром девиз одного из последних конгрессов Всемирной ассоциации ис-

следователей сна был «The Mystery of Sleep» («тайна сна»).

Параллельно с изучением особенностей ЭЭГ и нейронной активности в цикле сон—бодрствование важную роль в изучении структур мозга, вовлеченных в переход от бодрствования ко сну, играл метод микроэлектростимуляции. В стволовой части мозга, от моста до гипоталамуса, было описано полтора десятка небольших локусов, локальная стимуляция которых вызывала развитие медленного сна, быстрого сна или пробуждение [8—10]. При всей сложности и неоднозначности интерпретации последствий электростимуляций начинала складываться анатомическая картина системы мозговых структур, в той или иной степени вовлеченных в управление сном. Становилось очевидным отсутствие единого центра, управляющего циклом сон—бодрствование. Однако оставался без ответа основной вопрос — по какому сигналу и с какой целью начинали активироваться нейроны, приводящие к засыпанию и, соответственно, почему вдруг возникала активация других нейронов, возвращающая организм в состояние бодрствования. Но успехи электрофизиологии давали основание думать, что ответы на эти вопросы могут быть вскоре получены.

Ограничения на пути электроэнцефалографических исследований сна

Применительно к людям метод электроэнцефалографии до недавнего времени имел одно серьезное ограничение. Движения головы и тела приводили к возникновению сильных артефактов за счет движения многочисленных проводов и вызванных этим микросмещений электродов. Но в период спокойного сна, и особенно в фазе быстрого сна при полной атонии скелетной мускулатуры движения отсутствовали и ничто не мешало получению чистого сигнала. А вот чистые энцефалографические сигналы в период бодрствования можно было получить только в неестественных условиях максимально неподвижного состояния и обычных для сомнологических лабораторий низкого уровня освещения и шума.

После начала исследований ЭЭГ у животных с имплантированными в череп регистрирующими электродами и усилителями, установленными непосредственно на голове животных, проблема артефактов движений была решена. При этом выяснилось, что картина ЭЭГ в бодрствовании не настолько однозначна. При активных и ритмичных движениях конечностей в ЭЭГ соматосенсорных областей коры возникали медленные волны, часто неотличимые по своим характеристикам от волн медленного сна. Применение ритмичной зрительной стимуляции также приводило к появлению медленных волн в зрительных зонах коры. У животных при регистрации нейронов разных областей мозга можно было

получить типичную «пачечную активность сна» в бодрствовании, просто подобрав соответствующие параметры внешней стимуляции. Тут необходимо вспомнить, что еще в самых первых исследованиях ЭЭГ у человека была открыта реакция усвоения ритма мелькающего света — в состоянии активного бодрствования на ЭЭГ появлялись волны с частотой мелькания светового раздражителя. Постепенно росло подозрение, что рисунок ЭЭГ определяется не столько состоянием сна или бодрствования, сколько характером афферентного притока, поступающего в кору мозга в том или ином состоянии животного.

Но о каком афферентном притоке в состоянии сна можно было говорить? Было общепризнанным, что во время сна поступление сенсорной информации из внешнего мира и от проприорецепторов тела в кору мозга сильно затруднено. Во-первых, работали чисто механические преграды — для сна выбирались темные, тихие и мягкие места, а глаза еще дополнительно закрывались веками. Но, кроме того, были описаны и дополнительные нейронные механизмы блокирования проведения сенсорной информации в соответствующие зоны коры мозга [11]. Кора мозга считалась полностью изолированной от афферентного притока в процессе сна. Но было ли это представление логически безупречным? В рамках классической нейрофизиологической парадигмы середины XX века — наверное, да!

Тем не менее в это время наука входила в новую — информационную — эпоху. Были заложены основы теории информации, созданы первые компьютеры, базирующиеся на универсальных процессорах. Стало очевидным, что именно универсальные, а не специализированные процессоры будут определять будущее информационной эры. Обычной стала работа компьютерных процессоров в режиме разделенного времени, когда один и тот же процессор вовлекался в работу для «разных пользователей». Эти достижения информационного подхода не могли не отразиться и на взглядах нейрофизиологов на структуру и функции наиболее совершенного компьютера, каковым является мозг.

В рамках этих представлений ничто не исключало возможности использования одной и той же структуры мозга для анализа одного потока информации в состоянии бодрствования, а другого — в состоянии сна.

Но какую информацию мог бы обрабатывать мозг во время сна? Ответ на этот вопрос казался наиболее важным для понимания функционального назначения этого состояния. И представлялось, что ответ на этот вопрос лежал на поверхности. Достаточно было вспомнить результаты экспериментов, в которых животные без сна вскоре погибали от возникающих отклонений в висцеральной сфере. Эти старые наблюдения были поддержаны циклом но-

вых работ, выполненных уже в 90-е годы в лаборатории одного из ведущих экспертов по физиологии сна людей — А. Rechtshaffen [12]. Эксперименты, проведенные на крысах, были посвящены изучению последствий полной депривации сна. Для этой цели была разработана новая оригинальная методика, позволявшая убедительно отделить влияние лишения сна от возможного негативного эффекта стресса, связанного с процедурой поддержания непрерывного бодрствования. Впервые был применен компьютерный анализ ЭЭГ, позволявший автоматически определять начало засыпания и включать соответствующую систему пробуждения животного. Не зная об исследованиях М.М. Манасеиной (конец XIX века) и о работах сотрудников лаборатории К.М. Быкова (начало XX века), в лаборатории А. Рехтшаффена на новом техническом уровне получили аналогичные результаты. Лишение сна неминуемо приводило к гибели животных от множества патологических отклонений практически во всех висцеральных системах организма. Удивительным было то, что как раз в мозге погибших от депривации животных следов дегенерации обнаружено не было [13].

Висцеральная гипотеза функционального назначения сна и результаты экспериментов по проверке ее нетривиальных предсказаний

Ответ на ключевой вопрос физиологии сна напрашивался сам собой. А что если во время сна мозг просто переключается с анализа экстероцептивной информации, приходящей из внешнего мира, и проприоцептивной информации о положении собственного тела на анализ интероцептивной информации от всех систем жизнеобеспечения организма для диагностики их состояния и разработки путей восстановления работоспособности всех этих систем? Что если именно ритмический поток сигналов от перистальтирующих органов желудочно-кишечного тракта, от ритмичных сокращений сердца и легких определяет волновой характер ЭЭГ в фазу медленного сна? А информация от органов, не имеющих выраженной ритмичности, таких как печень, почки, органы репродуктивной системы и, наконец, сам головной мозг, также являющийся висцеральным органом, может обрабатываться в фазу быстрого сна? Таким образом, за один полный цикл сна мозг мог бы провести сканирование состояния всех систем жизнеобеспечения.

Предлагаемая гипотеза впервые позволила одним допущением объяснить всю известную феноменологию, связанную с состоянием сна и делала понятными причины драматических последствий его лишения. Важным элементом этой гипотезы было и то, что следующие из нее нетривиальные предсказания допускали проверку в простых экспериментах.

Первым таким ключевым предсказанием было ожидаемое переключение нейронов сенсорных зон коры мозга на анализ интероцептивной информации в состоянии сна. Именно с этого и был начат цикл работ по проверке высказанной гипотезы.

Для экспериментов была выбрана первичная зрительная кора кошек. Выбор этой зоны определялся тем, что на тот момент эта зона коры была наиболее тщательно исследована и никто не сомневался в том, что нейроны этой зоны коры мозга вовлечены исключительно в анализ зрительной информации. Кроме того, один из авторов настоящей статьи (И.П.) имел большой опыт работы с нейронами зрительной коры кошек в хронических экспериментах.

У бодрствующих кошек в первичной зрительной коре (поле 17) регистрировали импульсную активность группы нейронов, реагирующих на зрительную стимуляцию. Когда кошка засыпала, проводили электрическую стимуляцию кишечника, обращая особое внимание на то, чтобы стимулирующий ток не будил спящее животное. Вскоре мы увидели, что стимуляция кишечника не только не будит кошку, но, напротив, углубляет сон. Но, конечно, главным результатом было не углубление сна в результате электростимуляции, а то, что «зрительные» нейроны во сне действительно начинали реагировать на стимуляцию кишечника. После пробуждения эти ответы исчезали, и нейроны снова становились классическими зрительными нейронами [14].

Не имеет смысла приводить технические детали этого и всех последующих экспериментов, поскольку исследования опубликованы и все интересующие моменты можно легко найти в соответствующих статьях. Лишь кратко остановимся на логике последующих опытов и на полученных результатах.

Для того чтобы убедиться в том, что ответы нейронов зрительной коры на висцеральную стимуляцию не являлись специфической особенностью организма кошек, мы провели аналогичные исследования на кроликах и обезьянах, регистрируя импульсную активность нейронов или используя метод усреднения вызванных ответов в сигналах ЭЭГ [15, 16]. В одной работе на обезьянах вместо инвазивной электростимуляции кишечника мы применили неинвазивную магнитную стимуляцию живота и получили аналогичные результаты [17]. Эффективность магнитной стимуляции открывала потенциальную возможность проведения аналогичных исследований и с участием человека.

Оппоненты висцеральной гипотезы сна часто говорили, что наблюдаемые в наших опытах эффекты могли отражать известные явления типа сенсорно провоцируемых К-комплексов. Уже в первых энцефалографических исследованиях сна [4, 5] было замечено, что в просоночном состоянии разные сенсорные стимулы (слуховые или соматические)

могли вызывать в ЭЭГ появление К-комплексов — типичных графоэлементов ЭЭГ в состоянии дремоты, связанных и с определенной активацией нейронов коры. Предполагалось, что наблюдаемые ответы нейронов на висцеральные стимулы могли иметь такую же «неспецифическую» природу. Этот вопрос был изучен в экспериментах на кроликах, результаты которых показали, что сенсорно провоцируемые К-комплексы и корковые ответы на висцеральную стимуляцию — это разные физиологические явления, проявляющиеся в разных фазах цикла сон—бодрствование. Более того, исследование позволило заключить, что сенсорно провоцируемые К-комплексы, скорее всего, отражают всплески висцеральной афферентации, прорывающейся в кору мозга в переходные от бодрствования ко сну периоды [18].

Однако первые работы, использующие электрическую или магнитную стимуляцию органов желудочно-кишечного тракта, действительно, имели один существенный недостаток. Применявшиеся в них электрические и магнитные стимулы были искусственными. Было важно убедиться, что связь висцеральных систем с нейронами коры больших полушарий проявляется и в естественных условиях жизнедеятельности организма. Такое исследование мы смогли провести с помощью наших коллег из Института физиологии им. И.П. Павлова в Санкт-Петербурге проф. В.А. Багаева (к сожалению, ныне покойного) и его сотрудницы И.И. Бусыгиной. Кошкам были имплантированы электроды в стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, позволяющие регистрировать естественную миоэлектрическую активность этих органов. Кроме того, в стенку желудка были имплантированы фистулы, дающие возможность проводить смену внутрижелудочной среды.

В новой серии опытов на этой методической основе было продемонстрировано, что и естественная миоэлектрическая активность желудка и кишечника в медленноволновом сне отражается в ЭЭГ и импульсной активности нейронов коры [19]. Также было показано, что смена внутрижелудочной среды во время сна приводит к резкому изменению рисунка нормальной медленноволновой активности коры и влияет на статистические характеристики импульсной активности корковых нейронов [20]. В то же время характер межнейронного взаимодействия в коре мозга практически не менялся при переходе от бодрствования ко сну [21]. Это наблюдение свидетельствовало в пользу того, что и в бодрствовании, и во сне кора мозга проводит сходную обработку поступающей информации. Отличаются только источники этих информационных потоков и потребители результатов их обработки.

Висцеральная теория сна

Большое количество экспериментов, подтверждающих описанную выше гипотезу и ее способность

объяснить всю феноменологию состояния сна и предложить вероятные механизмы появления патологических отклонений, связанных с нарушениями в регуляции цикла сон—бодрствование, позволило говорить об этой гипотезе как о висцеральной теории сна. На **рис. 1** и **2** схематически изображены основные информационные потоки организма в состоянии бодрствования и сна так, как они представляются в рамках этой теории.

Важнейшими элементами этой системы являются устройства, которые в зависимости от управляющего сигнала могут закрыть или открыть проведение по нервному пути. Естественно предположить, что эту функцию выполняют синаптические переключения. В физиологии хорошо известны, например, механизм пресинаптического торможения или триадные синапсы, которые вполне годятся на эту роль. Структуры, открывающие или закрывающие проведение по тому или иному пути, на **рисунках** обозначены кружками. Маленькие серые стрелки рядом с кружками означают приходящие сигналы, управляющие процессами их переключения. Обсуждение природы этих сигналов будет дано ниже. Белые прямоугольники, находящиеся внутри кружков и ориентированные вдоль проводящего пути, означают, что проведение по данному направлению открыто. Если прямоугольники черные и повернуты поперек направления, то проведение по этому каналу перекрыто.

В бодрствовании (**см. рис. 1**) информация об окружающей среде и положении тела животного, воспринятая экстерорецепторами и проприорецепторами, проходит по открытому каналу через таламус и направляется в кору больших полушарий для дальнейшей обработки. Результаты этой обработки передаются по открытым выходным каналам в блок организации поведения и в блок, связанный с сознанием. Выше было сказано, что именно исследование активности корковых нейронов в цикле сон—бодрствование приводит к необходимости отделить структуры, связанные с сознанием, от коры. Этот вопрос детально аргументирован в нашей работе [22], специально посвященной этому вопросу.

Висцеральные органы в бодрствовании работают под контролем автономной нервной системы. Конечно, отдельные функции висцеральных органов необходимо увязывать с нуждами текущего поведения. Например, менять частоту сердечных сокращений и дыхания при изменении физической нагрузки, оценивать качество и съедобность пищи на входе желудочно-кишечного тракта, определять время и место его опорожнения на выходе и т.д. Скорее всего управление этими процессами в бодрствовании осуществляется с участием инсुлярной коры [23]. Но это не та висцеральная информация, обработкой которой вся кора мозга занимается во время сна.

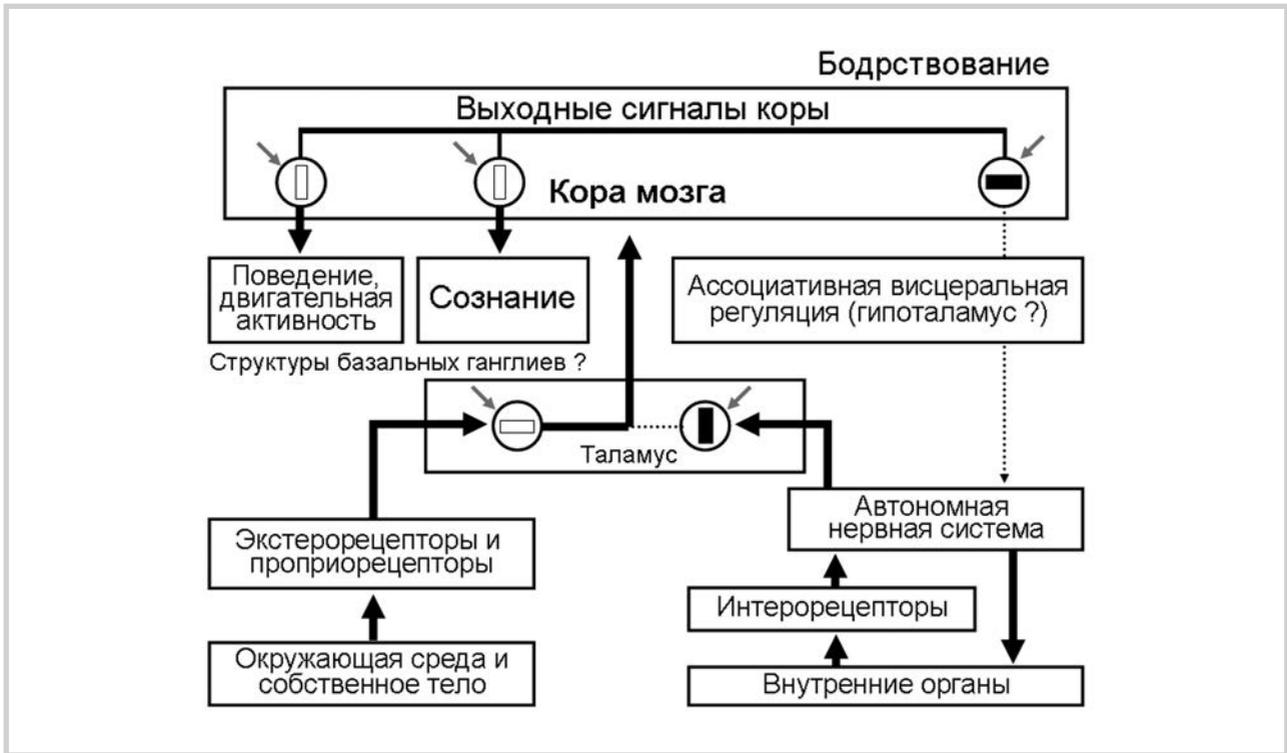


Рис. 1. Схема основных информационных потоков организма в состоянии бодрствования.

Сплошные линии — пути, по которым идет передача информации, пунктир — инактивированные пути. Пояснения в тексте.

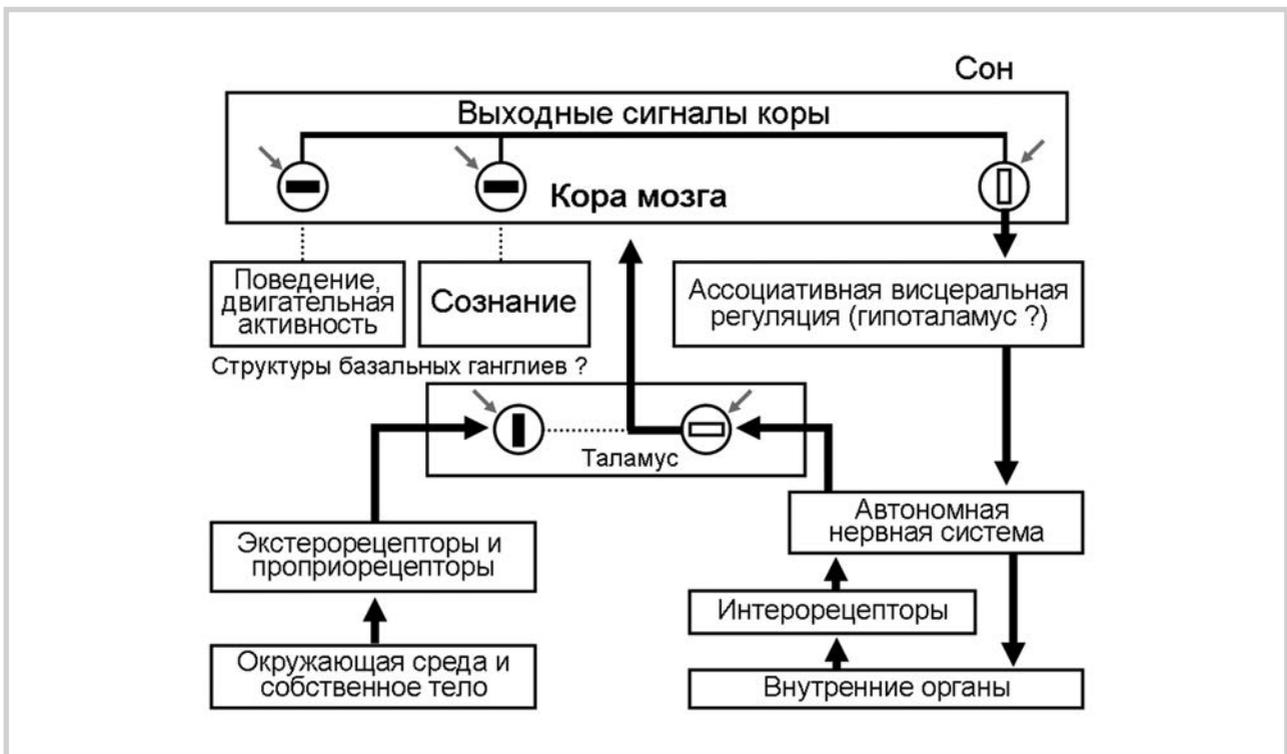


Рис. 2. Схема основных информационных потоков организма в состоянии сна.

Сплошные линии — пути, по которым идет передача информации, пунктир — инактивированные пути. Пояснения в тексте.

В состоянии сна (см. рис. 2) на уровне таламуса перекрывается поступление экстероцептивной информации в кору мозга. Висцеральная теория сна предполагает, что теперь по тем же каналам открывается передача в кору интероцептивной информации от всех висцеральных систем организма. Это, конечно же, не просто информация о частоте сокращения сердца или ритмах перистальтики. Это сигналы, идущие по сотням тысяч волокон от интерорецепторов, находящихся во всех тканях организма и передающих информацию о физическом состоянии этих органов и тканей [24]. Сигналы от этих рецепторов приходят в те же корковые зоны и на те же нейроны, которые в бодрствовании обрабатывали сигналы от экстерорецепторов. Необычные пути доставки интероцептивной информации в кору мозга в состоянии сна были найдены и исследованы в нашей последней работе. Этот большой и важный раздел висцеральной теории сна будет детально представлен в следующей публикации.

Обработка висцеральных сигналов в коре мозга идет, вероятно, по тем же универсальным и не известным пока алгоритмам, которые использовались и для обработки экстероцептивных сигналов. Очевидные различия корковых зон, отражающиеся и в их цитоархитектонике, связаны, видимо, с отличиями алгоритмов обработки входных сигналов, реализуемых в разных полях коры.

Поскольку висцеральная сфера не представлена в сознании человека, результаты корковой обработки висцеральной информации, связанной с оценкой физического состояния всех систем организма, не поступают в блоки организации поведения и сознания. Выход коры в этих направлениях во сне перекрывается, а выходные сигналы из коры в состоянии сна идут в структуры, связанные с ассоциативной висцеральной регуляцией. Можно предполагать, что такими структурами являются ядра гипоталамуса. Поскольку у людей нет осознания висцеральной сферы, сложность процессов обработки висцеральной информации явно недооценивалась и центральные структуры висцерального контроля оказались исследованными существенно меньше по сравнению со структурами, вовлеченными в анализ экстероцептивной информации. Это неудивительно. Можно образно представить, что исследовать организацию анализа висцеральных функций для людей так же сложно, как было бы сложно человеку с врожденной слепотой исследовать организацию зрительной системы. Другой причиной недостаточных знаний относительно организации центральной обработки висцеральных функций было то, что большую часть физиологических исследований в последние годы проводили на бодрствующих животных, когда висцеральная информация в кору мозга вообще не передается. Но сейчас, после обнаружения значительной симметрии в организации

анализа информационных потоков в бодрствовании и во сне, получена возможность открытые при исследовании экстероцептивных систем закономерности переносить и на работу систем интероцептивных. Первые шаги в этом направлении уже были сделаны [25].

Висцеральная теория сна позволила подойти и к анализу механизмов перехода от бодрствования ко сну. Этот достаточно сложная система, и ее детальный анализ был проведен в статье [25]. Коротко этот процесс можно представить как баланс между двумя группами потребностей: бодрствования и сна.

Потребности бодрствования определяются активностью организма в окружающей среде и определяются информацией, приходящей от экстеро- и проприорецепторов. Потребности сна определяются состоянием висцеральных систем организма и потоком интероцептивной информации, поступающей от всех органов. Если задача сна — восстановление работоспособности организма, то логично предположить, что потребность сна будет возникать при появлении сигнала рассогласования (сигнала ошибки) между генетически определенными величинами параметров работы всех висцеральных систем и текущими сигналами, поступающими от интерорецепторов. Пока этого сигнала не будет, организм остается в состоянии бодрствования. Однако когда эти параметры начинают отклоняться от безопасного уровня, это воспринимается как сонливость и необходимость перехода ко сну. По нашему предположению, в этой работе задействованы структуры эмоциональной оценки (гиппокамп, миндалина, гипоталамус) и именно эти структуры, действительно проявляющие высокую активность в состоянии сна, посылают управляющие сигналы, которые открывают или закрывают проведение по разным нервным путям. Места приложения этих сигналов на рис. 1 и 2 показаны маленькими серыми стрелками.

Представленная на схемах структура информационных потоков будет хорошо функционировать при одном важном условии — все переключения будут происходить строго синхронно. Но в реальности эти переключатели — обычные химические синапсы, и эффективность их работы зависит от множества самых разных воздействий. Потому могут возникнуть ситуации, когда тот или иной поток будет открыт или закрыт с опережением или задержкой и в результате информация на протяжении некоторого времени пойдет по неправильному адресу. Анализ последствий такой ложной переадресации показал, что этим могут быть объяснены многие патологические состояния, связанные с циклом сон—бодрствование. Ошибочным забросом висцеральной информации в блоки поведения и сознания объясняются такие явления, как гипнагогические галлюцинации, сновидения, паралич сна, синдром беспо-

койных ног, сомнамбулизм. В одной из работ [26] мы детально разбирали каждый из этих случаев. Удивительно, что все эти случаи удается объяснить сбоями проведения сигналов только в пяти переключающих элементах, представленных на схемах. Но необходимо помнить, что в реальности за каждым переключателем, изображенным на схеме, стоят десятки аналогичных по функции элементов, распределенных по разным отделам живого организма, которые открывают большие возможности для более детального анализа разных патологических отклонений.

Но более частые и неприятные последствия может иметь заброс экстероцептивной информации в блок ассоциативной висцеральной регуляции, приводящий, например, к часто встречаемому явлению укачивания в транспорте или висцеральным проблемам у людей в первые дни попадания в условия невесомости. Скорее всего, именно сбой в адресации информационных потоков лежит и в основе психосоматических заболеваний. Детальнее эти вопросы разобраны в наших предыдущих работах [26, 27]. К настоящему моменту на пути использования висцеральной теории сна для анализа истоков патологических состояний организма сделаны лишь самые первые шаги.

Нельзя не отметить, что в последние годы усилия многих сомнологов были направлены на изучение последствий нарушения сна для когнитивной сферы. Действительно, во многих работах было отмечено ухудшение памяти на фоне депривации сна, увеличение числа ошибок при принятии сложных решений и, наоборот, улучшение запоминания, если обучение предшествовало сну [28]. Эти данные поддерживали общую уверенность в важности сна прежде всего для работы мозга и иногда использовались для критики висцеральной теории сна. Однако надо помнить, что мозг тоже является висцеральным органом и сон также нужен мозгу для поддержания и восстановления его функциональности.

Нет ничего удивительного в том, что после сна мозг начинает работать эффективнее. Скорее удивительно то, что мозг оказывается наиболее устойчивым к депривации сна. Это позволяет предположить, что в ЦНС могут быть специальные механизмы, постоянно поддерживающие минимальный уровень работоспособности мозга. Эффективность его работы может улучшаться в процессе сна, но при лишении сна его работоспособность страдает не так сильно, как это происходит с другими висцеральными системами.

Заключение

Положения висцеральной теории сна не так просто сразу понять и принять. Трудно отказаться от представлений, связывающих когнитивные функции преимущественно с корой больших полушарий, от корковых полей, имеющих одну и постоянную функцию, от постоянных связей в ЦНС и от того, что висцеральные системы могут обходиться только контролем со стороны небольшой по объему автономной нервной системы. Но не следует забывать, что в рамках этой привычной парадигмы так и не нашлось места для состояния сна, и его функциональная роль в этой системе представлений оставалась загадкой. Надо сказать, что необходимость смены парадигмы в нейронауке чувствуется уже во многих ее областях. В сомнологии это проявляется наиболее ярко, и именно здесь наиболее рельефно выступают преимущества изложенного подхода, открывающего новые направления исследования как здорового сна, так и связанных с его нарушениями патологий.

Работа частично поддержана грантами РФФИ 16-04-00413 и 17-06-00404\OGON.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Долгий и трудный путь к пониманию назначения сна. Этап до эпохи появления электрофизиологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;4(2):91-97. [Pigarev IN, Pigareva ML. Long and difficult way towards the understanding of sleep function. Period before the age of electrophysiology. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;4(2):91-97. (In Russ).].
2. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла «бодрствование—сон». М.: Бином. Лаборатория знаний; 2011. [Kovalson VM. *The elements of somnology. Physiology and neurochemistry of the «wakefulness—sleep» cycle*. М.: Binom. Laboratoria znanij; 2011. (In Russ)].
3. Berger H. Über das Electrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1929;87(6):527-570.
4. Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. Further observations on the potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science*. 1935;82(2122):198-200.
5. Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology*. 1937;21:127-144.
6. Klauer R. Die bioelektrische Tätigkeit der Großhirnrinde im normalen Schlaf und in der Narkose durch Schlafmittel. *Journal für Psychologie und Neurologie*. 1937;47(5): 510-531.
7. Aserinsky K, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953;118(3062):273-274.
8. Datta S, Maclean RR. Neurobiological mechanisms for the regulation of mammalian sleep-wake behavior: reinterpretation of historical evidence and inclusion of contemporary cellular and molecular evidence. *Neuroscience Biobehavioral Review*. 2007;31(5):775-824. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.02.004>
9. Jones BE Basic mechanisms of sleep-wake states. Principles and Practice of Sleep Medicine 4th ed. Kryger MH, Roth T, Dement WC. eds. Amsterdam: Elsevier; 2005.

10. Adamantidis A, de Lecea L. Physiological arousal: a role for hypothalamic systems. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008;65(10):1475-1488. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-7521-8>
11. Mukhametov LM, Rizzolatti G. The responses of lateral geniculate neurons to flashes of light during the sleep-waking cycle. *Archives Italiennes de Biologie*. 1970;108(2):325-347.
12. Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat: An update of the 1989 paper. *Sleep*. 2002;25(1):18-24.
13. Cirelli C, Shaw PJ, Rechtschaffen A, Tononi G. No evidence of brain cell degeneration after long-term sleep deprivation in rats. *Brain Research*. 1999;840(1-2):184-193. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01768-0](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01768-0)
14. Pigarev IN. Neurons of visual cortex respond to visceral stimulation during slow wave sleep. *Neuroscience*. 1994;62(4):1237-1243.
15. Pigarev IN, Almirall H, Pigareva ML, Bautista V, Sánchez-Bahillo A, Barcia C, Herrero TM. Visceral signals reach visual cortex during slow wave sleep. Study in monkeys. *Acta Neurobiologia Experimental*. 2006;66(1):69-73.
16. Pigarev IN, Almirall H, Marimon J, Pigareva ML. Dynamic pattern of the viscerocortical projections during sleep. Study in New Zealand rabbits. *Journal of Sleep Research* 2004;13(suppl.1):574.
17. Pigarev IN, Almirall H, Pigareva ML. Cortical evoked responses to magnetic stimulation of macaque's abdominal wall in sleep-wake cycle. *Acta Neurobiologia Experimental*. 2008;68(1):91-96.
18. Pigarev IN, Fedorov GO, Levichkina EV, Marimon JM, Pigareva ML, Almirall H. Visually triggered K-complexes: a study in New Zealand rabbits. *Experimental Brain Research*. 2011;210(1):131-142. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2606-2>
19. Pigarev IN, Bagaev VA, Levichkina EV, Fedorov GO, Busygina II. Cortical visual areas process intestinal information during slow-wave sleep. *Neurogastroenterology & motility*. 2013;25:268-275. <https://doi.org/10.1111/nmo.12052>
20. Пигарев И.Н., Бибиков Н.Г., Бусыгина И.И. Изменения внутрижелудочной среды во время сна влияют на статистические характеристики нейронной активности коры мозга. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2014;100(6):722-735. [Pigarev IN, Bibikov NG, Busygina II. Changes in the intragastric contents during sleep affect the statistical characteristics of the neuronal activity in cerebral cortex. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2014;100(6):722-735 (In Russ.)].
21. Бибиков Н.Г., Пигарев И.Н. Взаимозависимость активности близкорасположенных нейронов коры мозга кошки в условиях медленноволнового сна. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2018;104(1):53-67. [Bibikov NG, Pigarev IN. Intercorrelation of the background activity between nearby neurons in the cat's cerebral cortex during slow-wave sleep. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2018;104(1):53-67. (In Russ.)].
22. Pigarev IN, Pigareva ML. The state of sleep and the current brain paradigm. *Frontiers in System Neuroscience*. 2015;9:139-143. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00139>
23. Бусыгина И.И., Александров В.Г., Любашина О.А., Пантелеев С.С. Эффекты стимуляции инсулярной коры на реализацию анторофундального рефлекса у бодрствующих собак. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2009;95(2):153-160. [Busygina II, Aleksandrov VG, Lyubashina OA, Pantelev SS. Effect of stimulation of the insular cortex on execution of antrofundal reflex in conscious dogs. *Neuroscience and behavioral physiology*. 2010;40(4):375-380. (In Russ.)].
24. Черниговский В.Н. *Интерорецепторы*. М.: Медгиз; 1960.
25. Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Сон, эмоции и висцеральный контроль. *Физиология человека*. 2013;39(6):1-14. [Pigarev IN, Pigareva ML. Sleep, emotions and the visceral control. *Fiziologia Cheloveka*. 2013;39(6):1-14. (In Russ.)].
26. Пигарев И.Н. Висцеральная теория сна. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2013;63(1):86-104. [Pigarev IN. The visceral theory of sleep. *Zhurnal Vysshii Nervnoi Deiatelnosti im I.P. Pavlova*. 2013;63(1):86-104. (In Russ.)].
27. Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Асинхронное развитие сна как вероятная причина снижения когнитивных функций и возникновения ряда патологических состояний, связанных с циклом «сон—бодрствование». Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия (специальный выпуск Сон и его расстройства)*. 2014;22:6-14. [Pigarev IN, Pigareva ML. Asynchronous development of sleep as probable reason of reduction of cognitive functions and pathological conditions connected with sleep-wakefulness cycle. *Effectivnaya Pharmacoterapia. Nevrologia i Psichiatria (spec. vipusk Son i ego rassstroystva)*. 2014;22:6-14. (In Russ.)].
28. Diekelmann S. Sleep for cognitive enhancement. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2014;8:46. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00046>

Изменения характеристик сна и суммарной двигательной активности в модели доклинической стадии болезни Паркинсона у старых крыс

В.В. СИМОНОВА, М.А. ГУЗЕЕВ, М.Н. КАРПЕНКО, Т.С. ШЕМЯКОВА, И.В. ЕКИМОВА, Ю.Ф. ПАСТУХОВ*

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Оценка изменений временных характеристик цикла сон—бодрствование и суммарной двигательной активности у старых крыс в модели доклинической стадии болезни Паркинсона (БП). **Материал и методы.** У старых крыс (19—20 мес) популяции Вистар воспроизведена модель пролонгированной (до 21 сут) модели доклинической стадии БП на основе нарастающего угнетения протеасомной системы с помощью интраназального введения специфического ингибитора лактацистина дважды с недельным интервалом. Телеметрическую регистрацию показателей суточного цикла сон—бодрствование проводили одновременно с видеозаписью суммарной двигательной активности. Дофамин определяли в дорсальном стриатуме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. **Результаты и заключение.** В разные сроки (13—21 сут) доклинической стадии впервые выявлены: увеличение дремоты в активной фазе суток, что можно сопоставить с повышением дневной сонливости у пациентов с БП; предположительно компенсаторное усиление на электроэнцефалограмме дельта-волновой активности, указывающее на увеличение глубокой фазы медленноволнового сна; уменьшение суммарной двигательной активности в состояниях медленноволнового сна и дремоты и сопряженное с этими изменениями падение содержания дофамина в дорсальном стриатуме до уровня, характерного для доклинической стадии. Возрастание дремоты и снижение суммарной двигательной активности в состояниях сна, отражающие дефицит дофамина в nigrostriatal системе, могут быть рекомендованы для апробации в клинических исследованиях как ранние незатратные маркеры доклинической стадии БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, доклиническая стадия, протеасомная система, сон, суммарная двигательная активность, дофамин.

Changes in characteristics of sleep-wake cycle and motor activity at the preclinical stage of Parkinson's disease in old rats

V.V. SIMONOVA, M.A. GUZEEV, M.N. KARPENKO, T.S. SHEMYAKOVA, I.V. EKIMOVA, YU.F. PASTUKHOV

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

Objective. To assess the changes in temporal characteristics and total motor activity (MA) during the sleep-wake cycle in old rats in the model of the preclinical stage of Parkinson's disease (PD). **Material and methods.** Progressing inhibition of proteasome system and prolonged (up to the 21st day) development of the preclinical stage of PD in 19—20-month Wistar rats was caused by the specific proteasomal inhibitor lactacystin administered twice with a week interval. Telemetric monitoring of sleep-wake cycle was performed along with the video recording of MA. Dopamine level in the dorsal striatum was measured by high-performance liquid chromatography. **Results.** During the 13—21st days, the preclinical stage of PD in old rats was characterized by the following features: 1) increased drowsiness in the active (dark) phase of day that can be compared with the excessive daytime sleepiness in patients with PD; 2) growth of delta-activity indicating presumably a compensatory increase in the deep slow-wave sleep (SWS) stage; 3) decreased MA during SWS and drowsiness, which was coupled with the lowered dopamine level in the dorsal striatum typical for the preclinical stage of PD. **Conclusion.** Both increased drowsiness and reduced MA during sleep, reflecting dopamine deficit in the nigrostriatal system, may be recommended for using in clinical research as inexpensive early markers of the preclinical stage of PD.

Keywords: Parkinson's disease, preclinical stage, proteasome system, sleep, total motor activity, dopamine.

Болезнь Паркинсона (БП), занимающая по частоте второе место в ряду нейродегенеративных заболеваний, по-прежнему остается неизлечимой. Разработка эффективной терапии осложняется вследствие того, что моторные нарушения (тремор покоя, бради- и олигокинезия, мышечная ригид-

ность), служащие обоснованием для постановки диагноза, проявляются только через десятилетия после начала заболевания, когда гибель дофаминергических нейронов черной субстанции и снижение уровня дофамина в стриатуме уже необратимы [1, 2]. Нейродегенеративный процесс при БП охваты-

вает несколько структур головного мозга и затрагивает периферическую нервную систему [3], приводя к появлению немоторных симптомов болезни [4, 5]. До 80—90% пациентов с БП имеют расстройства сна и поведения [6—10], которые могут быть представлены бессонницей, фрагментацией сна, повышенной дневной сонливостью, парасомнией в виде парадоксального сна без мышечной атонии (rapid eye movement sleep behavioral disorder — RBD), а также кошмарными сновидениями, сногворением, ночными галлюцинациями. Тем не менее вопрос о том, какие нарушения сна могут рассматриваться в качестве ранних маркеров БП, к настоящему моменту остается дискуссионным [8].

Имеющиеся на сегодняшний день способы лечения БП направлены главным образом на коррекцию возникающего в головном мозге нейрорхимического дисбаланса и общее улучшение качества жизни пациентов [11], однако эффективность этого подхода достаточно ограничена [12]. Поскольку именно на начальной стадии БП нейропротективная терапия наиболее действенна, первостепенной задачей для неврологов и физиологов является поиск комплекса надежных маркеров для ранней диагностики заболевания [8, 13]. Следовательно, особое внимание должно быть уделено созданию адекватных моделей доклинической стадии БП у животных.

Ранее разработаны модели доклинической стадии БП у крыс среднего возраста (6—7 мес) [1, 14, 15], основанные на применении лактацистина — специфического ингибитора убиквитин-протеасомной системы (УПС). УПС в норме обеспечивает избирательную деградацию аномальных и поврежденных белков [16], в том числе олигомеров альфасинуклеина, накопление которого в клетках сопровождается массовой гибелью нейронов при БП. Согласно современным представлениям о молекулярных механизмах патогенеза БП, нарушение работы УПС вносит значительный вклад в развитие заболевания [17—19]. Локальное введение лактацистина в черную субстанцию вызывает увеличение парадоксального сна как немоторного признака БП [14], а его интраназальное введение приводит к увеличению переходного состояния дремоты и спокойного бодрствования со сниженной сократительной активностью мышц у взрослых крыс [15, 20]. Моторные дисфункции при этом не обнаруживаются, что характерно для доклинической стадии БП [21].

Поиск ранних маркеров БП осложняется тем, что болезнь возникает, как правило, при старении организма, и ее развитие сопровождается утяжелением многих немоторных симптомов, характерных для стареющего мозга. В связи с этим цель настоящего исследования состояла в том, чтобы изучить изменения временных характеристик состояний су-

точного цикла сон—бодрствование и суммарной двигательной активности в каждом из этих состояний у старых крыс в модели доклинической стадии БП.

Материал и методы

Экспериментальная работа проведена на крысах-самцах популяции Вистар возрастом 19—20 мес и массой тела 400—450 г. Полисомнографическое исследование выполнено на 7 животных, биохимическое — на 14 животных. Животных содержали в свето- и звукоизолированной экспериментальной камере при температуре окружающей среды 22 ± 1 °C, фотопериоде 12/12 ч (5:00—17:00 — свет) и свободном доступе к воде и пище. До начала эксперимента крысы адаптировали к условиям камеры в течение 2 нед. Все экспериментальные процедуры с животными были проведены с соблюдением биоэтических правил, предъявляемых этической комиссией ИЭФБ РАН.

Моделирование доклинической стадии БП. Для приближения к длительным срокам развития БП у человека была выбрана пролонгированная модель доклинической стадии БП, основанная на двукратном интраназальном введении лактацистина («Enzo Life Sciences», США) [15]. Лактацистин в дозе 125 мкг, растворенный в 10 мкл апирогенного фосфатного буфера (0,1 М, pH 7,4), вводили крысам в каждую ноздрю дважды с интервалом 7 сут. Таким образом, суммарная доза лактацистина составила 500 мкг для каждого животного.

Регистрация и анализ состояний бодрствования и сна. Компьютерная регистрация полисомнограмм осуществлялась в условиях свободного поведения животных с помощью телеметрического оборудования Dataquest A.R.T. System (DSI, США). Под общим наркозом (золетил, 70 мг/кг, внутримышечно) крысы вживляли подкожно телеметрический модуль 4ЕТ (DSI, США) для регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электроокулограммы глазных мышц (ЭОГ), электромиограммы (ЭМГ) мышц шеи, температуры тела. Регистрацию электрофизиологических показателей начинали через 10—14 сут после проведения операции; суточные записи проводили непрерывно в течение 24 ч, начиная с темной фазы суток (17:00—05:00). Контрольные записи выполняли через 1 нед после введения фосфатного буфера ($n=7$), экспериментальные записи у тех же животных регистрировали через 13—14 сут (2 нед) и 20—21 сут (3 нед) после первого введения лактацистина. Идентификацию состояний цикла сон—бодрствование и количественный анализ данных проводили с использованием программы Sleep_Pro (DSI, США). При обработке данных анализировали временные характеристики (общее время, длительность и число эпизодов) состояний бодрствования,

дремоты, медленноволнового и парадоксального сна. Амплитудно-частотные характеристики ЭЭГ вычисляли с помощью быстрого преобразования Фурье. Эпоха анализа всех показателей составляла 10 с; для каждого из состояний рассчитывали среднее значение исследуемых показателей за 12 ч темной (активной) и светлой (неактивной) фаз суток и 24 ч.

Анализ двигательной активности в цикле сон—бодрствование. Параллельно с телеметрической записью полисомнограмм регистрировали двигательную активность животных с помощью видеокамеры с инфракрасной подсветкой. Для оценки этого параметра применялся разработанный в среде MATLAB алгоритм, автоматически детектирующий движения с временным разрешением 1 с. Движения разделялись на 4 типа в зависимости от площади двигающегося фрагмента относительно общей площади животного в кадре в соответствии со следующими порогами: I тип (движение 0,1—1% от общей площади тела животного) — мелкие, преимущественно фазические движения отдельных частей тела и головы, моргания глаз; II тип (1—10%) — выраженные движения отдельных конечностей или хвоста, вздрагивания головы; III тип (10—40%) — одновременное движение нескольких конечностей, значительные движения головы или всего тела животного; IV тип (40—100%) — движение всего тела животного, в основном связанное с перемещением по клетке. Далее с помощью программы Sleep_Pro данные видеорегистрации синхронизировались с полисомнограммой с точностью 1 с. Использование этой методики позволило впервые определить изменения суммарной двигательной активности (сумма всех 4 типов движений) в модели доклинической стадии БП у крыс во всех состояниях цикла сон—бодрствование.

Определение содержания дофамина выполнено на отдельной группе животных, которых декапитировали на 21-е сутки после первого введения лактастина (опытная группа, $n=7$) или его растворителя — фосфатного буфера (контрольная группа, $n=7$). Головной мозг извлекали, из правой половины мозга выделяли дорсальный стриатум. Образцы ткани взвешивали, охлаждали в жидком азоте и хранили при температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Содержание дофамина в гомогенате клеток дорсального стриатума определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией на хроматографе LC-20 («Shimadzu», Япония) с использованием обращенно-фазовой колонки (длина алкильной цепи C18). Определение концентрации дофамина проводили с помощью метода внешнего стандарта при потенциале $+0,70\text{ В}$ и выражали в нг/мг белка. Состав подвижной фазы: 75 мМ фосфатный буфер, содержащий 2мМ лимонной кислоты (рН 4,6), 0,1 мМ октансульфоновой кислоты и

15% ацетонитрила (V/V). Скорость элюции подвижной фазы составляла 0,8 мл/мин.

Статистическая обработка. С учетом характера распределения данных, изменения в характеристиках цикла сон—бодрствование оценивали с помощью непараметрического U -критерия Манна—Уитни. Для анализа биохимического показателя применяли t -критерий Стьюдента для двух независимых выборок с неравными дисперсиями. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты

Анализ данных, полученных с помощью суточной телеметрической регистрации полисомнограмм, не выявил изменений в общем времени, числе и длительности эпизодов медленноволнового сна, парадоксального сна и бодрствования у старых крыс в модели доклинической стадии БП (рис. 1). Отмечалось небольшое повышение дремоты на 13—14-е сутки после введения лактастина, на 20—21-е сутки общее время дремоты значимо возрастало по сравнению с контролем в темной фазе суток ($p<0,05$) и в среднем за сутки ($p<0,05$), что было обусловлено увеличением длительности эпизодов этого состояния с $45\pm 1,99$ до $49\pm 1,82$ с ($p<0,05$).

Изменения относительной спектральной плотности ЭЭГ в дельта-диапазоне в эпизодах медленноволнового сна у старых крыс в модели доклинической стадии БП оказались разнонаправленными. У 2 животных с исходно выраженным преобладанием волн дельта-диапазона в медленноволновом сне отмечено незначительное снижение этого показателя. Однако у большинства (70%) старых крыс, характеризующихся изначально пониженным уровнем дельта-волновой активности, относительная спектральная плотность в дельта-диапазоне в медленноволновом сне увеличивалась в период с 13-х по 21-е сутки после введения лактастина (на 10% относительно контрольного уровня, $p<0,05$). В те же сроки после первого введения лактастина изменений в значениях тонуса шейных мышц в состояниях сна и бодрствования и в суточных ритмах температуры тела у старых крыс не выявлено.

При оценке с помощью методики видеорегистрации изменения в уровне суммарной двигательной активности у старых крыс (рис. 2) в темное (активное) время суток во время медленноволнового сна ($p<0,05$) выявлялись в более ранние сроки по сравнению с другими состояниями, начиная со 2-й недели после введения лактастина (13—14-е сутки). На 20—21-е сутки общая двигательная активность животных снижалась во время бодрствования в светлой (неактивной) фазе ($p<0,05$) и в среднем за сутки ($p<0,05$); наибольший вклад вносили крупные движения III и IV типов, которые составили около

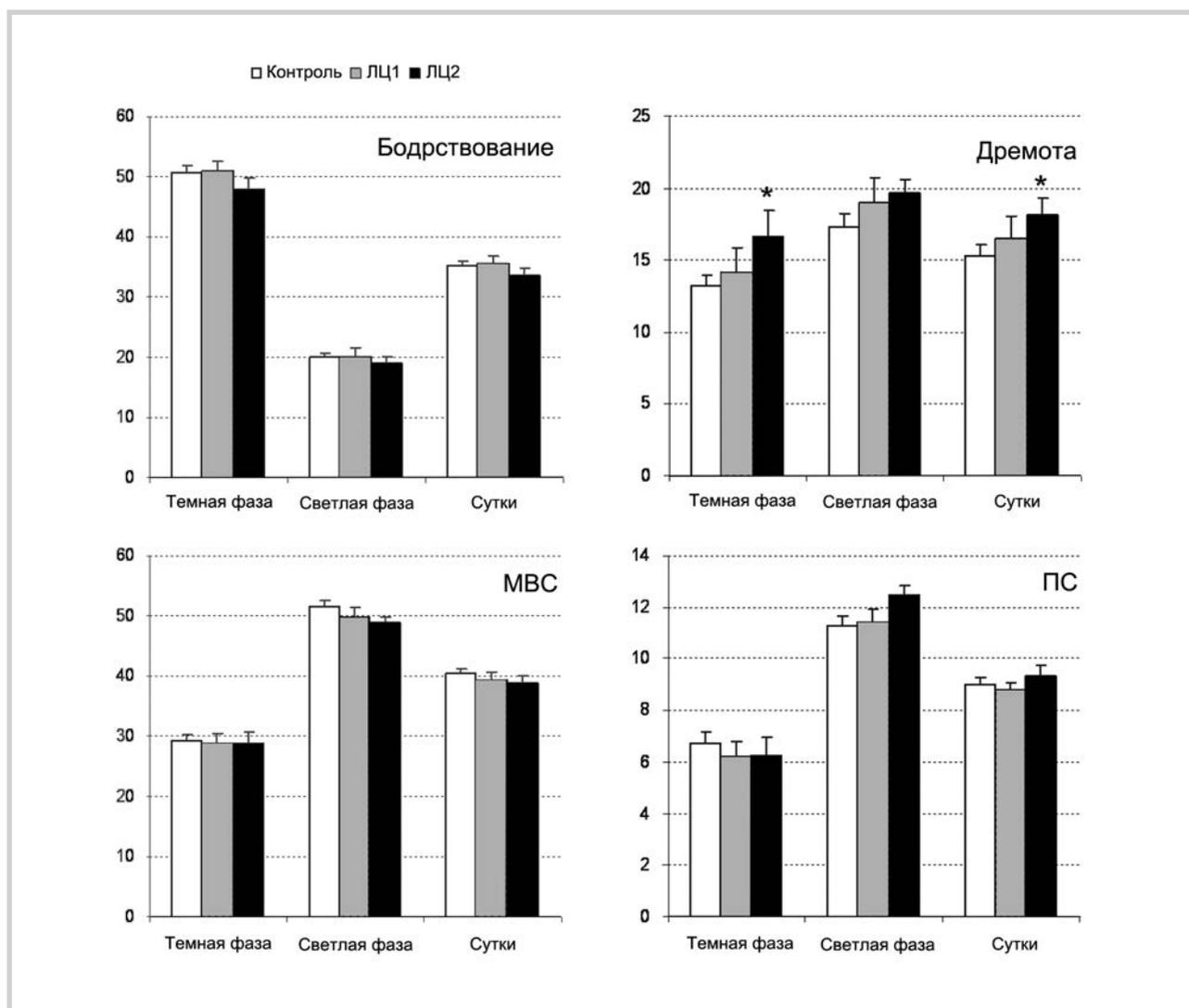


Рис. 1. Изменение общего времени состояний цикла сон—бодрствование у старых крыс через 13—14 сут (ЛЦ1) и 20—21 сут (ЛЦ2) после первого введения лактацистина.

МВС — медленноволновой сон; ПС — парадоксальный сон.

По оси ординат — общее время регистрации (%). Здесь и на рис. 2 значения указаны как среднее арифметическое \pm стандартная ошибка; * — различия с контролем достоверны при $p < 0,05$.

75% общего количества движений в бодрствовании. В состояниях дремоты и медленноволнового сна двигательная активность уменьшалась в темной фазе ($p < 0,01$) и в среднем за сутки ($p < 0,01$) преимущественно за счет движений I и II типов, занимающих 65% (в дремоте) и 75% (в медленноволновом сне) от общего количества движений. Изменения фазических движений, характерных для парадоксального сна, в модели доклинической стадии БП у старых крыс не найдены.

Изменения суммарной двигательной активности через 21 сут после первого введения лактацистина оказались сопряженными с развитием дефицита дофамина в дорсальном стриатуме. Согласно полученным данным, содержание дофамина в стриатуме

снижается на 48% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольным уровнем: от $129 \pm 8,3$ нг/мг белка в контроле до $67 \pm 2,1$ — в эксперименте.

Обсуждение

Согласно современным представлениям о молекулярных механизмах патогенеза БП, большой вклад в нейродегенеративный процесс вносят дисфункция УПС и, как следствие, накопление аномальных белковых молекул и нейротоксических агрегатов белка α -синуклеина [1, 8, 17—19]. В настоящей работе для моделирования доклинической стадии БП у старых животных впервые применен разработанный ранее протокол интраназальной до-

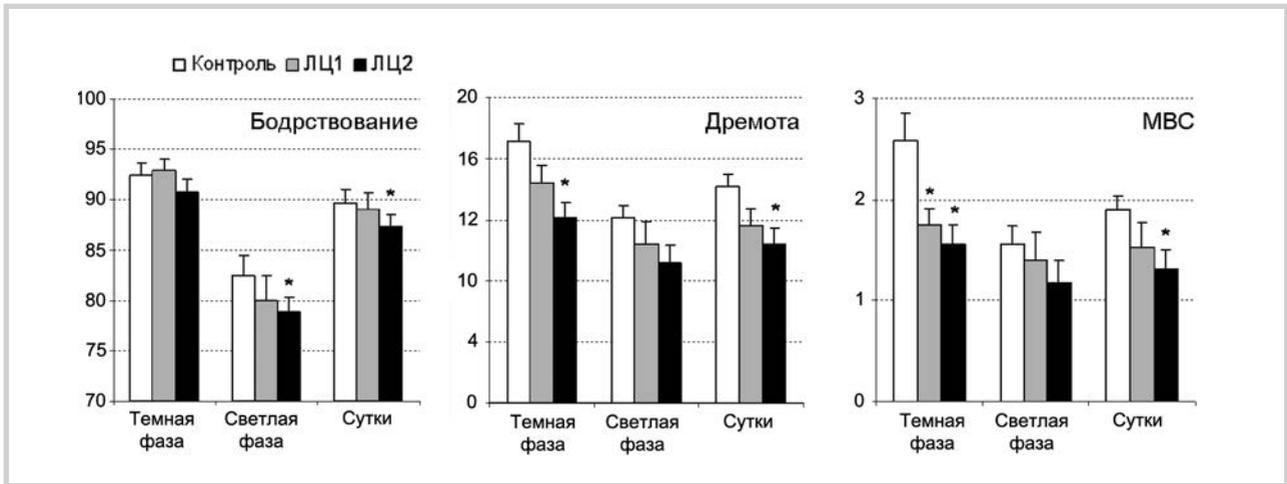


Рис. 2. Изменение суммарной двигательной активности в бодрствовании, дремоте и медленноволновом сне (МВС) у старых крыс через 13—14 сут (ЛЦ1) и 20—21 сут (ЛЦ2) после первого введения лактацистина. По оси ординат — общее время регистрации двигательной активности в данном состоянии (%).

ставки в мозг природного ингибитора протеасомной системы лактацистина [15]. Двукратное введение лактацистина и увеличение периода наблюдения за животными до 3 нед после первого введения позволило исключить острые эффекты препарата и приблизить сроки развития доклинической стадии БП в модели на животных к длительным срокам развития заболевания у человека [14, 15]. Ранее при моделировании БП у взрослых (6—7 мес) крыс по такой схеме показано, что морфологические и функциональные изменения в нигростриатной системе соответствуют доклинической стадии и не сопровождаются появлением моторных феноменов, характерных для клинической стадии БП [21]. Помимо основных патоморфологических признаков, данная модель воспроизводит у взрослых крыс симптомы нарушений сна, тревожноподобного поведения и когнитивных функций на начальном этапе нейродегенерации в модели БП [15, 20, 22].

При анализе данных полисомнографии у старых крыс в модели доклинической стадии БП впервые выявлено повышение представленности дремоты, особенно выраженное в темное время суток, которое для крыс является активной фазой. Сходные изменения найдены и у взрослых животных [15, 20] и могут рассматриваться как ранний немоторный признак, который соответствует повышенной дневной сонливости у пациентов с БП, встречающейся с частотой от 12—15 [23, 24] до 50 [25, 26] и 85% [27] в зависимости от возраста и стадии заболевания.

В отличие от взрослых крыс [15, 20], у старых животных после введения лактацистина не происходило достоверного снижения общего времени медленноволнового сна и увеличения числа его более коротких эпизодов, которое свидетельствовало

бы об усилении фрагментации сна. Различия между взрослыми и старыми крысами в модели доклинической стадии БП отражались также на спектральных характеристиках медленноволнового сна. У взрослых крыс после введения лактацистина дельта-волновая активность в медленноволновом сне и представленность глубокого медленноволнового сна отчетливо снижались по сравнению с контролем [20], а у 70% старых крыс наблюдалось предположительно компенсаторное усиление дельта-волновой активности, указывающее на увеличение глубокой фазы медленноволнового сна. Наличие возрастных особенностей при моделировании БП показывает важность разработки адекватных моделей для исследования механизмов патогенеза и поиска ранних признаков заболеваний, ассоциированных со старением.

С помощью новой методики видеорегистрации определены изменения суммарной двигательной активности у старых крыс в течение каждого состояния в суточном цикле сон—бодрствование. Впервые выявлено ее выраженное уменьшение в эпизодах дремоты и медленноволнового сна и менее выраженное — в бодрствовании. Изменения в эпизодах медленноволнового сна были обнаружены раньше остальных — уже на 13—14-е сутки после введения лактацистина. Увеличение дремоты и уменьшение суммарной двигательной активности оказались сопряжены с падением содержания дофамина в дорсальном стриатуме на 48%, что соответствует его уровню в доклинической стадии БП по сравнению с уровнем падения дофамина на 60—70% в клинической стадии [28, 29]. Дисфункция дофаминергической нигростриатной системы при моделировании доклинической стадии БП у крыс при старении может являться причиной снижения суммарной двига-

тельной активности в состояниях сна и бодрствования.

На основе полученных данных сделан вывод, что возрастание дремоты и снижение суммарной двигательной активности в состояниях суточного цикла сон—бодрствование, отражающие доклинический дефицит дофамина в nigrostriatной системе, являются ранними предвестниками развития моторных дисфункций, характерных для клинической стадии БП. Эти показатели могут быть реко-

мендованы для апробации в клинических исследованиях как ранние незатратные маркеры доклинической стадии БП.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (проект №16-15-00278).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В., Чеснокова А.В. *Молекулярные механизмы патогенеза болезни Паркинсона и перспективы превентивной терапии. Нейродегенеративные заболевания — от генома до целостного организма. Часть I. Моторная функция и ее регуляция в норме и при патологии.* Под ред. Угрюмова М.В. М.: Научный мир; 2014. [Pastukhov YuF, Ekimova IV, Chesnokova AV. *Molekulyarnye mekhanizmy patogeneza BP i perspektivy preventivnoi terapii. Neurodegenerativnye zabolevaniya — ot genoma do tselostnogo organizma. Chast' I. Motornaya funktsiya i ee regulatsiya v norme i pri patologii.* Pod red. Ugryumova M.V. M.: Nauchnyi mir; 2014. (In Russ.)].
2. Ugrumov MV, Khaindrava VG, Kozina EA, Kucheryanu VG, Bocharov EV, Kryzhanovsky GN, Kudrin VS, Narkevich VB, Klodt PM, Rayevsky KS, Pronina TS. Modeling of presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism in mice. *Neuroscience*. 2011;5(181):175-188. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.03.007>
3. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004;318(1):121-134. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>
4. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, Brown RG, Naidu Y, Clayton L, Abe K, Tsuboi Y, MacMahon D, Barone P, Rabey M, Bonuccelli U, Forbes A, Breen K, Tluk S, Olanow CW, Thomas S, Rye D, Hand A, Williams AJ, Ondo W, Chaudhuri KR. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Movement Disorders*. 2007;22(11):1623-1629. <https://doi.org/10.1002/mds.21586>
5. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Попов Г.Р., Волкова Н.А., Пастухов Ю.Ф., Пронина Т.С., Чеснокова А.Ю., Екимова И.В. *Болезнь Паркинсона. Клиника, диагностика и лечение. Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты.* Под ред. Угрюмова М.В. М.: Наука; 2010. [Gusev EI, Gekht AB, Popov GR, Volkova NA, Pastukhov YuF, Pronina TS, Chesnokova AYU, Ekimova IV. *Bolezni' Parkinsona. Klinika, diagnostika i lechenie. Neurodegenerativnye zabolevaniya: fundamental'nye i prikladnye aspekty.* Pod red. Ugryumova M.V. M.: Nauka; 2010. (In Russ.)].
6. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В., Перстнев С.В. Нарушения сна при болезни Паркинсона и способы их коррекции. *Доктор.Ру*. 2012;5:29-34. [Litvinenko IV, Krasakov IV, Tikhomirova OV, Perstnev SV. Narusheniya sna pri BP i sposoby ikh korrektsii. *Doktor.Ru*. 2012(5):29-34. (In Russ.)].
7. Swick TJ, Ondo WG. Parkinson's Disease and Sleep/Wake Disturbances. In: Monti J., Pandi-Perumal S., Chokroverty S., eds. *Dopamine and Sleep*. Springer, Cham; 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46437-4_7
8. Пастухов Ю.Ф. Изменения характеристик парадоксального сна — ранний признак БП. *Журнал ВНД*. 2013;63(1):75-85. [Pastukhov YuF. Izmeneniya kharakteristik paradoksal'nogo sna — rannii priznak BP. *Zhurnal VND*. 2013;63(1):75-85. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/s004467713010103>
9. Friedman JH, Millman RP. Sleep Disturbances and Parkinson's Disease. *CNS Spectrums*. 2008;13(4):12-17. <https://doi.org/10.1017/S1092852900017272>
10. French IT, Muthusamy KA. A review of sleep and its disorders in patients with parkinson's disease in relation to various brain structures. *Frontiers in aging neuroscience*. 2016;8:114. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00114>
11. Левин О.С., Артемьев Д.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. *Практическая медицина*. 2017;1(102):45-51. [Levin OS, Artem'ev DV, Bril' EV, Kulua TK. Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *Prakticheskaya medicina*. 2017;1(102):45-51. (In Russ.)].
12. Fahn S. How do you treat motor complications in Parkinson's disease: medicine, surgery, or both? *Annals of neurology*. 2008;64(S2):56-64. <https://doi.org/10.1002/ana.21453>
13. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Brown RG, Koller W, Barone P, MacPhee G, Kelly L, Rabey M, MacMahon D, Thomas S, Ondo W, Rye D, Forbes A, Tluk S, Dhawan V, Bowron A, Williams AJ, Olanow CW. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Movement Disorders*. 2006;21(7):916-923. <https://doi.org/10.1002/mds.20844>
14. Пастухов Ю.Ф., Чеснокова А.Ю., Якимчук А.А., Екимова И.В., Романова И.В., Худик К.А. Изменения сна при дегенерации черной субстанции, вызванной ингибитором протеасомы лактатсистином. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2010;96(12):1190-1202. [Pastukhov Yu.F., Chesnokova A.Yu., Yakimchuk A.A., Ekimova I.V., Romanova I.V., Khudik K.A. Izmeneniia sna pri degeneratsii chernoi substansii, vyzvannoi ingibitorom proteasomy laktatsistinom. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2010;96(12):1190-1202. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1007/s11055-012-9578-y>
15. Екимова И.В., Симонова В.В., Гузев М.А., Лапшина К.В., Чернышев М.В., Пастухов Ю.Ф. Изменения характеристик сна в модели доклинической стадии БП у крыс, созданной на основе ослабления активности убиквитин-протеасомной системы головного мозга. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2016;52(6):413-422. [Ekimova IV, Simonova VV, Guzev MA, Lapshina KV, Chernyshev MV, Pastukhov YuF. Changes in sleep characteristics of rat preclinical model of Parkinson's disease based on attenuation of the ubiquitin—proteasome system activity in the brain. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2016;52(6):463-474. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/s1234567816060057>
16. Kleiger G, Mayor T. Perilous journey: a tour of the ubiquitin-proteasome system. *Trends Cell Biol*. 2014;24(6):352-359. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.12.003>
17. Ebrahimi-Fakhari D, Wahlster L, McLean P. Protein degradation pathways in Parkinson's disease: curse or blessing. *Acta Neuropathol*. 2012;124(2):153-172. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1004-6>
18. Zheng Q, Huang T, Zhang L, Zhou Y, Luo H, Xu H, Wang X. Dysregulation of Ubiquitin-Proteasome System in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:1-10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00303>
19. McNaught K, Perl D, Brownell A, Olanow C. Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;56(1):149-162. <https://doi.org/10.1002/ana.20186>
20. Пастухов Ю.Ф., Симонова В.В., Чернышев М.В., Гузев М.А., Шемьякова Т.С., Екимова И.В. Признаки нарушений сна и поведения, сигнализирующие о начальном этапе нейродегенерации в модели БП. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2017;53(5):383-386. [Pastukhov YF, Simonova VV, Chernyshev MA, Guzev MA, Shemyakova TS, Ekimova IV. Signs of sleep and behavior disorders indicating the initial stage of neurodegeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2017;53(5):431-434. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/s0022093017050106>
21. Пласкина Д.В., Екимова И.В., Карпенко М.Н., Пастухов Ю.Ф. Оценка функционального состояния nigrostriatной системы мозга в экспериментальной модели доклинической стадии болезни Паркинсона у крыс. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2017;

- 53(5):386-388. [Plaksina DV, Ekimova IV, Karpenko MA, Pastukhov YF. Functional assessment of the nigrostriatal system in a rat preclinical model of Parkinson's disease. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2017;53(5):435-438. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.1134/s0022093017050118>
22. Абдурасулова И.Н., Екимова И.В., Мацулевич А.В., Газизова А.Р., Клименко В.М., Пастухов Ю.Ф. Нарушение неассоциативного обучения у крыс в условиях экспериментальной модели доклинической стадии БП. *Доклады Академии Наук*. 2017;476(3):353-356. [Abdurasulova IN, Ekimova IV, Matsulevich AV, Gazizova AR, Klimenko VM, Pastukhov YF. Impairment of non-associative learning in a rat experimental model of preclinical stage of Parkinson's disease. *Doklady Biological Sciences*. 2017;476(1):188-190. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.1134/S0012496617050039>
23. Tandberg E, Larsen J, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Movement Disorders*. 1999;14(6):922-927.
[https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199911\)14:6<922::aid-mds1003>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199911)14:6<922::aid-mds1003>3.0.co;2-7)
24. Tholfsen L, Larsen J, Schulz J, Tysnes O, Gjerstad M. Development of excessive daytime sleepiness in early Parkinson disease. *Neurology*. 2015;85(2):162-168. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001737>
25. Breen D, Williams-Gray C, Mason S, Foltynie T, Barker R. Excessive daytime sleepiness and its risk factors in incident Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012;84(2):233-234.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304097>
26. Shpirer I, Miniowitz A, Klein C, Goldstein R, Prokhorov T, Theitler J, Polak L, Rabey JM. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Movement Disorders*. 2006;21(9):1432-1438. <https://doi.org/10.1002/mds.21002>
27. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. *Нарушения сна при болезни Паркинсона: патофизиологические механизмы, клинические варианты и направления коррекции. Болезнь Паркинсона и расстройства движений*. Руководство для врачей. По материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движения. Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М.: НЦН РАМН; 2011. [Litvinenko IV, Krasakov IV, Tikhomirova OV. *Narusheniya sna pri bolezni Parkinsona: patofiziologicheskie mekhanizmy, klinicheskie varianty i napravleniya korrektsii. Bolezn' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii*. Rukovodstvo dlya vrachei. Po materialam II Natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstroistvam dvizheniya. Pod red. Illarioshkina S.N., Levina O.S. M.: NTsN RAMN; 2011. (In Russ.)].
28. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci*. 1973;20(4):415-455. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(73\)90175-5](https://doi.org/10.1016/0022-510x(73)90175-5)
29. Meissner W, Prunier C, Guilloteau D, Chalon S, Gross C, Bezard E. Time-Course of Nigrostriatal Degeneration in a Progressive MPTP-Lesioned Macaque Model of Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol*. 2003;28(3):209-218. <https://doi.org/10.1385/mn:28:3:209>

<https://doi.org/10.17116/jnevro20181184221>

Тревожность, самооценка сна, кортизол и антиоксидантная активность слюны у студентов при эпизодической сменной работе

Р.О. БУДКЕВИЧ*, Е.В. БУДКЕВИЧ

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», Ставрополь, Россия

Цель исследования. Изучение особенностей тревожности, самооценки сна, показателей утреннего и вечернего уровней кортизола и антиоксидантной активности слюны у студентов с опытом эпизодической сменной работы. **Материал и методы.** Обследовали 159 студентов вузов с наличием опыта сменной работы. Определяли психоэмоциональный статус с помощью личностного опросника Айзенка, проводили оценку уровня тревожности по шкале самооценки Спилбергера—Ханина, личностной шкале проявления тревоги Тейлора (модификация Т.А. Немчина). Для оценки сна использовали экспресс-опросники «Качество гигиены сна», «Качество сна» и шкалу сонливости Эпворта. В утренние и вечерние часы определяли уровни кортизола в слюне методом иммуноферментного анализа и общую антиоксидантную активность амперометрическим методом. **Результаты и заключение.** У студентов с опытом сменной работы отмечались повышенная тревожность, рост значений показателей психотизма и нейротизма. По данным самооценки сна обнаружено статистически значимое снижение качества гигиены сна. Биохимические показатели слюны достоверно отличались от группы контроля только в утренние часы и проявлялись ростом кортизола и снижением антиоксидантной активности. Полученные данные позволяют предположить возможность бессимптомного развития эмоциональных расстройств и метаболических нарушений у лиц с эпизодической сменной ночной работой.

Ключевые слова: тревожность, психотизм, нейротизм, гигиена сна, кортизол слюны, антиоксидантная активность слюны.

Anxiety, sleep self-assessment, cortisol and saliva antioxidants in students with occasional experience of shift work

R.O. BUDKEVICH, E.V. BUDKEVICH

North-Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

Objective. To study the anxiety level, sleep self-assessment and indicators of morning and evening levels of cortisol and saliva antioxidants in students with experience of occasional shift work. **Material and methods.** University students ($n=159$) with experience of shift work were examined. Psychoemotional status was assessed using the Eysenck personality questionnaire (EPQ), Spielberger—Khanin anxiety inventory, The Taylor Manifest Anxiety Scale (Nemchin's modification). The express-questionnaire The Quality of Sleep Hygiene, the Sleep Quality scale and the scale of drowsiness were used to assess sleep. Saliva morning and evening cortisol levels (ELISA) and the total antioxidant activity (amperometric method) were determined. **Results and conclusion.** There was an increase in the number of respondents with higher anxiety, higher scores of psychoticism and neuroticism. According to the self-assessment of sleep, a statistically significant decrease in the quality of sleep hygiene was shown. Biochemical parameters of the saliva differed significantly only in the morning hours: the increase in cortisol and decrease in the antioxidant activity were observed. The results suggest the possibility of asymptomatic development of emotional disorders and metabolic disorders in people with occasional night shift work.

Keywords: anxiety, psychoticism, neuroticism, sleep hygiene, saliva cortisol, saliva antioxidant activity.

Сменная работа является неотъемлемой составляющей современного общества и встречается во многих сферах деятельности человека. Проведено большое число исследований с целью оценки состояния здоровья работников разных профессий при сменном графике работы, результаты которых обобщены в обзорных статьях [1, 2]. Было обнаружено формирование широкого спектра нарушений функций организма, вызванных десинхронизмом и негативным влиянием стресса, в том числе нарушений

функционального состояния нервной системы и психического здоровья. Кроме того, расстройство биоритмов сна—бодрствования и работоспособности сопровождалось изменениями метаболического и гормонального статуса и повышением риска развития синдрома обструктивного апноэ сна, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета и даже приводило к развитию отдельных форм злокачественных новообразований.

Молодежная среда является специфической социальной группой с наличием дневного учебного процесса и эпизодами депривации ночного сна. Приобретенный в юности негативный стереотип поведения с ночным бодрствованием часто закрепляется при выборе сменной работы. Первоначальными симптомами физиологических нарушений в юности могут являться различные жалобы на качество сна и дневную сонливость [3]. Регулярная сменная работа характерна для студентов-медиков, поскольку она является составной частью учебного процесса. У этой группы молодежи часто отмечаются нарушения суточной ритмичности в форме нарушений качества сна при негативном психологическом состоянии [4–6]. Для студентов немедицинских специальностей характерны нерегулярные эпизоды депривации сна, связанные как с негативными стереотипами поведения, например «перекусами» [7], так и с работой ночью. Влияние нерегулярной сменной работы редко рассматривается в публикациях из-за отсутствия выраженных клинических последствий воздействия на здоровье и относительного благополучия у студентов этой группы. Возможно, систематический характер даже нерегулярных бодрствований ночью может оказывать негативное влияние на организацию биоритмов и психологическое состояние.

Цель настоящей работы — исследование тревожности, самооценки сна и показателей утреннего и вечернего уровней кортизола и антиоксидантной активности слюны у студентов с опытом эпизодической сменной работы.

Материал и методы

Обследовали 159 студентов вузов Ставрополя в возрасте от 17 до 22 лет. На основе опроса были сформированы две группы: 46 студентов с наличием опыта сменной работы составили основную группу, 113 студентов, отрицавших наличие такого опыта, вошли в группу контроля.

Особенности психоэмоционального статуса студентов определяли с помощью личностного опросника Айзенка [8], шкалы самооценки уровня тревожности Спилбергера—Ханина [8], личностной шкалы проявления тревоги Тейлор (модификация Т.А. Немчина) [9] и решения задачи «стресс» [10]. Самооценку сна осуществляли с помощью экспресс-опросников «Качество гигиены сна» и «Качество сна», разработанных на основе анкет субъективной оценки качества сна [7, 11, 12] и шкалы сонливости Эпворта [13]. Биохимические показатели оценивали утром и вечером. Ротовую жидкость собирали с использованием специализированного набора SaliCaps с 7:00 до 11:00 и с 16:00 до 20:00 и замораживали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Исследования были выполнены на базе НИЛ «Нанобиотехнология и биофизика» СКФУ. Уровень

свободного кортизола слюны определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов компаний DBC (Канада) и DRG (Германия) на мультимодальном ридере Varioskan Flash («Thermo Fisher Scientific», США). Общую антиоксидантную активность исследовали амперометрическим методом по эквиваленту галловой кислоты на приборе ЦветЯуза 01-AA («Химавтоматика», Россия).

Полученные данные обрабатывали с применением программы Statistica 10.0. Для оценки вариационных рядов и анализа соответствия видов распределения использовали критерий Шапиро—Уилка, для сравнения групп — критерий Манна—Уитни. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля) — $Me [P_{25}; P_{75}]$ соответственно.

Результаты

У студентов группы контроля было отмечено стабильное психоэмоциональное состояние с удовлетворительной самооценкой сна (см. таблицу). Результаты тестирования по опроснику Айзенка выявили преобладание лиц с проявлением экстраверсии, при этом уровень нейротизма указывал на эмоциональную устойчивость у студентов этой группы. Психотизм у большинства студентов без опыта сменной работы практически не проявлялся и был ниже средних показателей. Показатели по личностной шкале проявлений тревожности Тейлор изменялись в диапазоне средних значений, а реактивная и личностная тревожность по шкале самооценки Спилбергера—Ханина у большинства была низкой. Полученные результаты оценки эмоционального статуса согласовывались с данными тестирования устойчивости к психологическому стрессу (задача «стресс»). В этом тесте студентам предлагалось определить свою реакцию в описанных ситуациях. У опрошенных группы контроля результаты соответствовали средним показателями устойчивости к стрессу. Все результаты тестирования указывали на эмоционально уравновешенное состояние у студентов без опыта работы в ночную смену.

По данным самооценки сна нарушения в группе контроля не были выявлены. Показатели соответствовали качественному сну с соблюдением гигиены сна, без выраженной дневной сонливости. Биохимические изменения ротовой жидкости характеризовались колебаниями между утренними и вечерними показателями. Так, утром уровень кортизола составлял 7,06 [5,32; 8,25] нг/мл, соответствуя средним значениям. Вечером наблюдалось статистически значимое снижение ($p < 0,02$) уровня гормона до 5,93 [3,73; 7,74] нг/мл. Выявлялись аналогичные колебания общей антиоксидантной активности ротовой жидкости: с повышением значе-

Психоэмоциональный статус и качество сна у студентов с наличием опыта сменной работы и без него

Тест	Контрольная группа (n=113)	Основная группа (n=46)	p
Личностный опросник Айзенка			
Экстраверсия—интроверсия	17 [15; 19]	18 [12; 20]	0,910
Нейротизм	8 [5; 11]	9 [7; 17]	0,009*
Психотизм	5 [3; 7]	6 [5; 8]	0,027*
Шкала тревожности Тейлор			
Тревожность	13 [9; 18]	17,5 [10; 25]	0,000*
Шкала самооценки уровня тревожности Спилбергера—Ханина			
Реактивная тревожность	17 [12; 22]	20 [12; 26]	0,185
Личностная тревожность	29 [25; 35]	31 [24; 38]	0,112
Устойчивость к стрессу			
Стрессоустойчивость	66 [51; 79]	61 [54; 71]	0,301
Самооценка качества сна			
Оценка качества сна	16 [14; 18]	15 [13; 17]	0,077
Шкала качества гигиены сна	2 [1; 2]	2 [2; 4]	0,000*
Дневная сонливость (по шкале Эпворта)	5 [3; 7]	6 [3; 9]	0,539

Примечание. * — статистически значимые отличия у студентов с наличием опыта сменной работы от контроля, $p < 0,05$.

ния утром (16,33 [14,63; 17,55] мг/л) и достоверным ($p < 0,001$) снижением вечером (14,08 [12,58; 14,59] мг/л).

У студентов основной группы по тесту интроверсия—экстраверсия, уровню реактивной и личностной тревожности (по шкале Спилбергера—Ханина), устойчивости к стрессу при сравнении с контролем достоверных отличий не обнаружено. Выявлено статистически значимое повышение нейротизма ($p < 0,01$) со средним уровнем значений по этому тесту и психотизма ($p < 0,03$) с уровнем показателей, определяемым как «склонность к эмоциональной неадекватности». Эмоциональная неустойчивость при наличии эпизодов сменной работы проявлялась увеличением уровня тревожности по личностной шкале проявлений тревожности Тейлор ($p < 0,01$) с тенденцией к высоким значениям.

Анализ самооценки сна по данным тестов качества сна и дневной сонливости (по шкале Эпворта) не выявил отличий от группы контроля. Основные жалобы студентов были связаны с нарушением гигиены сна, что соответствовало достоверно более высоким значениям, чем у группы контроля ($p < 0,01$). В группе со сменной работой уровень кортизола в ротовой жидкости был повышен. Так, данные, зарегистрированные в утренние часы, статистически значимо отличались от группы контроля ($p < 0,02$) и составили 8,59 [7,41; 9,51] нг/мл. Дневная динамика была сохранена ($p < 0,005$) с закономерным снижением гормона вечером до 6,35 [5,66; 7,60] нг/мл. Сохранение различий между утренними и вечерними показателями кортизола в ротовой жидкости отражает гомеостатическую стабильность суточной ритмичности. Сменная работа приводит к статистически значимому повышению гормона на 21% в период с 7:00 до 11:00 и тенденцией к росту уровня кортизола с 16:00 до 20:00.

Описанные выше колебания уровня кортизола сопровождались противоположными изменениями общей антиоксидантной активности ротовой жидкости. Утром ее значения достигали 14,48 [10,94; 16,72] мг/л, что оказалось достоверно ниже ($p < 0,05$) показателей группы контроля и приводило к разрушению динамики суточных колебаний антиоксидантной активности при сменной работе. Выявленное нивелирование различий между утренними и вечерними показателями общей антиоксидантной активности связано со снижением значений в первой половине дня, в то время как в вечерние часы данные не отличались от группы контроля.

Таким образом, у студентов с опытом сменной работы даже при отсутствии ее периодичности отмечается изменение психоэмоционального состояния, что проявляется в увеличении числа респондентов с повышенной тревожностью, ростом показателей психотизма и нейротизма. Эмоциональная нестабильность сопровождалась, по данным самооценки, статистически значимым снижением качества гигиены сна. Биохимические показатели ротовой жидкости достоверно отличались только в утренние часы и проявлялись ростом уровня кортизола и снижением антиоксидантной активности.

Обсуждение

Роль личностных особенностей при сменной работе студентов оценивали по тестам опросника Айзенка. Согласно данным литературы [14], изменения по тесту экстраверсия—интроверсия обусловлены активностью в ретикулярно-таламо-кортикальной петле и влияют на кортикальную активность, а отклонение по этому тесту может указывать на сниженную способность переносить недостаток сна. Полученные в настоящем исследовании дан-

ные не выявили различий в личностных особенностях по показателю экстраверсия—интроверсия между обследуемыми группами, что позволяет предположить их однородность. Однако среди студентов со сменной работой отмечалось преобладание уровня нейротизма и психотизма, указывающего на рост эмоциональности и снижение его контроля. Это подтверждается результатами других исследований [15]. Так, у лиц со сменной работой (работники нефтяной промышленности) определяется более высокий уровень нейротизма по сравнению с работниками дневной смены, но это не позволяет объяснить все изменения психического здоровья при сменной работе.

Повышенный нейротизм характерен для людей с проблемами засыпания. В лонгитудинальных исследованиях [16] оценивали одних и тех же лиц в возрасте 15, 17, 25 и 37 лет. Нейротизм подростков не влиял на возможность прогнозирования проблемы сна во взрослом состоянии. Проблемы засыпания в подростковом и юношеском возрасте позволяли предсказывать нейротизм в среднем возрасте. Некоторая нестабильность эмоций может быть следствием психологического стресса в условиях совмещения учебы и работы. В экспериментах по моделированию рабочей нагрузки у лиц с повышенным нейротизмом [17] отмечалось снижение параметров результатов труда. Авторы указывают на согласованность полученных данных с теорией Айзенка, поскольку нейротизм основан на активации лимбической системы при реагировании на стрессоры окружающей среды и реализуется в зависимости от уровня порогов активации симпатической нервной системы. Нейротизм был выявлен как лучший предиктор субъективной самооценки сна, включая качество ночного сна и бессонницу, в исследованиях с проведением анкетирования [18]. Эмоциональная нестабильность у студентов с опытом ночной работы подтверждается повышением их тревожности (по шкале Тейлор). Эта шкала наиболее подходит для выявления высокой тревожности как хронического психического переживания или устойчивого соматического напряжения, которое проявляется в быстрой утомляемости, нетерпеливости, чувстве внутренней закрепощенности, склонности даже по незначительному поводу испытывать приступы бессознательного страха и безудержного беспокойства. У лиц с повышенной тревожностью, по данным исследования Е.В. Вербицкого [19], во время сна изменялась электрическая активность головного мозга. В более ранних исследованиях [20] показано, что тревожные субъекты (по шкале Тейлор) оказались ригидными в привычках сна, более вялыми в преодолении сонливости при сменной ра-

боте, при этом тревожность не изменяла циркадианные показатели температуры при сменной работе.

В настоящем исследовании нарушения сна проявлялись снижением показателей по шкале качества гигиены сна без признаков дневной сонливости. Следует отметить, что у студентов с опытом сменной работы наблюдались достоверное повышение уровня кортизола и снижение показателей антиоксидантов слюны в утренние часы. Это соответствовало данным исследования [21], свидетельствующим о росте кортизола после пробуждения у лиц при повышенном нейротизме. Повышение уровня гормона было зафиксировано через 45 мин после пробуждения и сохранялось в течение 12 ч. В других исследованиях [22] пациенты с высоким нейротизмом показали получасовое повышение уровня кортизола слюны через 30 мин после пробуждения. Оксидантный стресс может сопровождать нарушение эмоциональной стабильности. Обнаружена корреляция уровня нейротизма и тревоги с оксидантным стрессом у студенток [23]. Периодическое нарушение сна может влиять на антиоксидантный статус. Так, у мужчин при сменной работе снижался уровень антиоксидантной активности сыворотки крови [24]. Полученные данные согласуются с представлением об изменении эмоционального статуса как ключевом факторе, связанном со сном и циркадианной ритмичностью [25].

Результаты исследований по изучению психофизиологических показателей у студентов при эпизодическом опыте сменной работы указывают на изменение эмоционального баланса, что проявляется ростом нейротизма, тревожности, повышением уровня кортизола и снижением антиоксидантов в слюне. По данным самооценки сна, нарушается только его гигиена без изменения качества и появления признаков дневной сонливости. Эти изменения позволяют предположить формирование состояния напряженности: с одной стороны, нейротизм и тревожность как черта личности, а с другой — стресс-реакция при депривации сна. Полученные данные позволяют предположить возможность медленного и бессимптомного протекания этих состояний как механизмов развития эмоциональных расстройств и метаболических нарушений, что может представлять интерес для ранней диагностики социально значимых заболеваний путем выделения лиц с эпизодами сменной работы в отдельную группу риска, в сочетании с разработкой мер по поддержанию здоровья молодежи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Черникова Е.Ф. Влияние сменного характера труда на состояние здоровья работников *Гигиена и санитария*. 2015;94(3):44-48. [Chernikova EF. The influence of shift work on worker's health status. *Gig Sanit.* 2015;94(3):44-48. (In Russ.)].
- Бухтияров И.В., Рубцов М.Ю., Юшкова О.И. Профессиональный стресс в результате сменного труда как фактор риска нарушения здоровья работников. *Анализ риска здоровью*. 2016;3:110-121. [Bukhtiyarov IV, Rubtsov MYu, Yushkova OI. Occupational stress as a result shift system of work as a risk factor for health problems of workers. *Health Risk Analysis.* 2016;3:110-121. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2016.3.12>
- Hershner SD, Chervin RD. Causes and consequences of sleepiness among college students. *Nat Sci Sleep.* 2014;23(6):73-84. <https://doi.org/10.2147/NSS.S62907>
- Surani AA, Zahid S, Surani A, Ali S, Mubeen M, Khan RH. Sleep quality among medical students of Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(4):380-382.
- Pérez-Olmos I, Ibáñez-Pinilla M. Night shifts, sleep deprivation, and attention performance in medical students. *Int J Med Educ.* 2014;29(5):56-62. <https://doi.org/10.5116/ijme.531a.f2c9>
- Veldi M, Aluoja A, Vasar V. Sleep quality and more common sleep-related problems in medical students. *Sleep Med.* 2005;6(3):269-275. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.12.003>
- Будкевич Р.О., Бакуменко О.Е., Евдокимов И.А., Будкевич Е.В. Влияние ночного употребления пищи у студентов на некоторые их физиологические показатели. *Вопросы питания*. 2014;83(3):17-24. [Budkevich RO, Bakumenko OE, Evdokimov IA, Budkevich EV. Effects of nighttime snacking in students on their physiological parameters. *Voprosy Pitaniia.* 2014;83(3):17-24. (In Russ.)].
- Психологические тесты*. Под ред. Каделина А.А. В 2 т. М.: ВЛАДОС; 2001. [Psichologicheskie testy. Pod. red. Kadelina A.A. V 2 t. M.: VLADOS; 2001. (In Russ.)].
- Дерманова И.Б. (ред. и сост.) *Личностная шкала проявлений тревоги (Дж. Тейлор, адаптация Т.А. Немчина). Диагностика эмоционально-нравственного развития*. СПб.: Речь; 2002. [Dermanova IB. (Red. i sost) *Lichnostnaja shkala projavlenij trevogi (Dzh. Tejlor, adaptacija T.A. Nemchina). Diagnostika jemocional'no-nravstvennogo razvitija*. SPb.: Rech'; 2002. (In Russ.)].
- Управление персоналом организации*. Под ред. А.Я. Кибанова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ИНФРА-М; 2008. [Upravlenie personalom organizacii. Pod red. AJa. Kibanova. 2-e izd., pererab. i dop. M.: INFRA-M; 2008. (In Russ.)].
- Mastin DF, Bryson J, Corwyn R. Assessment of sleep hygiene using the sleep hygiene index. *J Behav Med.* 2006;29(3):223-227. <https://doi.org/10.1007/s10865-006-9047-6>
- Лубшина О.В., Верткин А.Л., Левин Я.И. Особенности сна при ожирении. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(1):73-78. [Lubshina OV, Vertkin AL, Levin YaI. Sleep characteristics in obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2007;6(1):73-78. (In Russ.)].
- Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1992;15(4):376.
- Killgore WD, Richards JM, Killgore DB, Kamimori GH, Balkin TJ. The trait of Introversion-Extraversion predicts vulnerability to sleep deprivation. *J Sleep Res.* 2007;16(4):354-363. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00611.x>
- Berthelsen M, Pallesen S, Bjorvatn B, Knardahl S. Shift schedules, work factors, and mental health among onshore and offshore workers in the Norwegian petroleum industry. *Ind Health.* 2015;53(3):280-292. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2014-0186>
- Danielsson NS, Jansson-Fröjmark M, Linton SJ, Jutengren G, Stattin H. Neuroticism and sleep-onset: What is the long-term connection? *Personality and Individual Differences.* 2010;48(4):463-468. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2009.11.023>
- Cox-Fuenzalida L-E, Swickert R, Hittner JB. Effects of neuroticism and workload history on performance. *Personality and Individual Differences.* 2004;36(2):447-456. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(03\)00108-9](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(03)00108-9)
- Soehner AM, Kennedy KS, Monk TH. Personality Correlates with Sleep-Wake Variables. *Chronobiology International.* 2007;24(5):889-903. <https://doi.org/10.1080/07420520701648317>
- Вербицкий Е.В. *Психофизиология тревожности*. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета; 2003. [Verbickij EV. *Psichofiziologija trevozhnosti*. Rostov-na-Donu: Izd-vo Rost. Un-ta; 2003. (In Russ.)].
- Costa G, Lievore F, Casaletti G, Gaffuri E, Folkard S. Circadian characteristics influencing interindividual differences in tolerance and adjustment to shiftwork. *Ergonomics.* 1989;32(4):373-385. <https://doi.org/10.1080/00140138908966104>
- Garcia-Banda G, Chellew K, Fornes J, Perez G, Servera M, Evans P. Neuroticism and cortisol: pinning down an expected effect. *Int J Psychophysiol.* 2014;91(2):132-138. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.12.005>
- Portella MJ, Harmer CJ, Flint J, Cowen P, Goodwin GM. Enhanced early morning salivary cortisol in neuroticism. *Am J Psychiatry.* 2005;162(4):807-809. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.4.807>
- Matsushita M, Kumano-Go T, Suganuma N, Adachi H, Yamamura S, Morishima H, Shigedo Y, Mikami A, Takeda M, Sugita Y. Anxiety, neuroticism and oxidative stress: cross-sectional study in non-smoking college students. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;64(4):435-441. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02109.x>
- Shariffian A, Farahani S, Pasalar P, Gharavi M, Aminian O. Shift work as an oxidative stressor. *J Circadian Rhythms.* 2005;3:15. <https://doi.org/10.1186/1740-3391-3-15>
- Coles ME, Schubert JR, Nota JA. Sleep, Circadian Rhythms, and Anxiety Traits. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(9):73. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0613-x>

Социально-демографические аспекты инсомнии в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ

М.В. БОЧКАРЕВ^{1*}, Л.С. КОРОСТОВЦЕВА¹, И.А. ФИЛЬЧЕНКО², О.П. РОТАРЬ¹, Ю.В. СВИРЯЕВ^{1,3},
Ю.В. ЖЕРНАКОВА⁴, С.А. ШАЛЬНОВА⁶, А.О. КОНРАДИ^{1,5}, С.А. БОЙЦОВ⁴, И.Е. ЧАЗОВА⁴, Е.В. ШЛЯХТО¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики», Санкт-Петербург, Россия; ⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины», Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Оценка распространенности симптомов инсомнии и их взаимосвязи с социально-демографическими показателями в регионах России. **Материал и методы.** Объектом многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ были выборки из неорганизованного населения в возрасте от 25 до 64 лет из 13 регионов страны. Из модуля, посвященного оценке сна, были взяты вопросы, оценивающие трудности засыпания, поддержания сна, сонливость и прием снотворных. Оценивали следующие социально-демографические показатели: возраст, пол, семейное положение, образование, занятость и тип жилища. В окончательный анализ включили данные 20 359 респондентов. **Результаты и заключение.** Клинически значимые трудности засыпания отметили 17,2% участников, трудности поддержания сна — 13,6%, сонливость — 6,3%, прием снотворных — 2,9%. Нарушения сна лица женского пола отмечали почти в 2 раза чаще, чем мужчины. Встречаемость трудностей засыпания и ночных пробуждений увеличивалась с возрастом (от 11,4 и 5,9% у молодых до 24,2 и 20,7% у пожилых). Симптомы инсомнии чаще наблюдались у разведенных или живущих отдельно, у лиц с начальным образованием, неработающих пенсионеров или инвалидов, респондентов, проживающих в коммунальной квартире. Был сделан вывод, что симптомы инсомнии довольно широко распространены среди населения и ассоциированы с социально-демографическими показателями.

Ключевые слова: сон, нарушения сна, эпидемиология, инсомния.

Social-demographic aspects of insomnia in the Russian population according to ESSE-RF study

M.V. BOCHKAREV, L.S. KOROSTOVITSEVA, I.A. FILCHENKO, O.P. ROTAR, YU.V. SVIRYAEV, YU.V. ZHERNAKOVA,
S.A. SHALNOVA, A.O. KONRADI, S.A. BOITSOV, I.E. CHAZOVA, E.V. SHLYAKHTO

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Scientific Academy, St. Petersburg, Russia; National Medical Research Centre for Cardiology, Moscow, Russia; St-Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, St. Petersburg, Russia; National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Objective. To estimate the prevalence of insomnia symptoms and their association with socio-demographic characteristics in the regions participated in the study. **Material and methods.** Data from participants of the cohort study Epidemiology of cardiovascular disease in various regions of the Russian Federation (ESSE-RF), aged 25—64 years, from 13 regions of the Russian Federation were analyzed. They were interviewed about sleep complaints: difficulties falling asleep, maintaining sleep, sleepiness and sleeping pill intake (response variants: never, less than once a week, 1—2 times a week, three and more times a week). Responses with complaints occurring at least three times a week were considered as insomnia symptoms. Social and demographics characteristics from survey included: age, gender, education, marital status, job/employment, type of housing. The final analysis included 20 359 respondents. **Results.** Clinically significant frequent (≥ 3 times a week) difficulties of falling asleep were reported by 17.2% respondents, difficulties in maintaining sleep by 13.6%; drowsiness by 6.3%, taking sleeping pills by 2.9% respondents. Women reported sleep complaints twice more after compared to men. The occurrence of frequent difficulties to falling asleep and nocturnal awakenings increased with age — from 11.4% and 5.9% to 24.2% and 20.7%. The highest occurrence of insomnia symptoms to such as difficulties in falling asleep and nocturnal awakenings was found in women, older age groups, divorced subjects or living separately, those with primary education, retired or disabled and living in a communal apartment or «other» type of housing. **Conclusion.** Symptoms of insomnia are widespread among participants of the ESSE-RF study and associated with socio-demographic characteristics. Groups with high risk of insomnia include women, older age groups, divorced or living separately, those with primary education, unemployed pensioners and people with disabilities living in a communal apartment or «other» type of housing.

Keywords: sleep, sleep disorders, epidemiology, insomnia.

Инсомния — одно из наиболее частых нарушений сна. Ее распространенность среди взрослого населения в мире достигает 33—50% [1]. Критериями инсомнии являются частые жалобы на расстройство ночного сна (трудности инициации, поддержания сна или пробуждение ранее желаемого времени) и связанные с этим нарушения в период дневного бодрствования, возникающие даже при наличии оптимальных условий и времени для сна [2].

Причинами хронической инсомнии являются как поведенческие и социально-демографические факторы, так и отдельные заболевания, которые приводят к гиперактивации головного мозга, повышенной физиологической, аффективной или когнитивной активности, препятствующей естественному наступлению сна [3].

Несмотря на постоянно увеличивающееся количество зарубежных эпидемиологических исследований, изучающих показатели сна, в России работы, посвященные этой проблеме, пока немногочисленны, основаны на опросах и проводились в отдельных регионах России. В Новосибирске — MONICA psychosocial (1993—1994), включавшее 657 мужчин [4] и 870 женщин [5] 25—64 лет, и НАРПЕЕ (2003—2005), в ходе которого были опрошены 4171 добровольцев 45—69 лет [6], в Чувашии нарушения сна оценивались по результатам анкетирования 2004 жителей 17—94 лет [7]. Первой работой, позволившей оценить нарушения сна в разных регионах, стало исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ).

Цель исследования — оценка распространенности симптомов инсомнии и их взаимосвязи с социально-демографическими показателями.

Материал и методы

Объектом многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте от 25 до 64 лет из 13 регионов страны (Республика Северная Осетия — Алания; области: Воронежская, Вологодская, Ивановская, Самарская, Тюменская; города: Владивосток, Екатеринбург, Кемерово, Красноярск, Оренбург, Санкт-Петербург, Томск).

Всего были опрошены 22 258 участников — 8541 мужчина и 13 717 женщин. В дальнейшем из анализа были исключены результаты 1899 (8,5%) опрошенных: 289 — из-за несоответствия критериям включения, 887 — из-за отсутствия лабораторных данных, 542 — из-за незаполнения в анкете модуля по сну, 112, 16 и 53 — из-за отсутствия данных по росту, массе тела и окружности талии/бедер соответственно.

Таким образом, в окончательный анализ включили данные 20 359 респондентов — 7746 мужчин и 12 613 женщин. Всех обследуемых опрашивали по

стандартному протоколу, разработанному на основе адаптированных международных методик. Опросник был построен по модульному типу, для анализа использовали следующие социально-демографические характеристики [8]: возраст (для оценки возрастных различий были выделены группы: 25—34, 35—44, 45—54, 55—64 года), пол, семейное положение, образование, занятость, тип жилища.

Из модуля, посвященного оценке сна, для анализа были взяты следующие вопросы (обследуемые должны были предоставить усредненную информацию за предшествующий опросу месяц):

1. Насколько часто Вам было трудно заснуть в течение 30 мин после того, как вы легли в постель? (Оценка трудности засыпания).

2. Насколько часто Вам было трудно заснуть, после того как Вы проснулись среди ночи или ранним утром? (Трудность поддержания сна).

3. Как часто Вы испытывали трудности в том, чтобы воздерживаться от засыпания, когда ситуация этого требует (во время работы и т.п.)? (Сонливость).

4. Как часто Вам приходилось пользоваться лекарствами, чтобы заснуть? (Прием снотворных).

Варианты ответов включали в себя: никогда; не чаще 1 раза в неделю; 1—2 раза в неделю; 3 раза в неделю и более. При этом ответ «3 раза в неделю и более» расценивался как наличие частых жалоб. В соответствии с Международной классификацией нарушений сна 3-го пересмотра (International Classification of Sleep Disorders, third edition — ICSD-3), частые жалобы на трудности засыпания и поддержания сна соответствуют симптомам инсомнии [2]. Аналогично оценивались частые жалобы на сонливость как симптом, ассоциированный с инсомнией.

Антропометрические измерения включали оценку окружности талии, роста, массы тела с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле — масса тела (кг)/рост (м²). Ожирение диагностировалось при ИМТ ≥ 30 кг/м². Диагноз «артериальная гипертония» считался верифицированным при офисном систолическом артериальном давлении (САД) 140 мм рт.ст. и выше или диастолическом (ДАД) 90 мм рт.ст. и выше, а также при приеме антигипертензивных препаратов на момент проведения анкетирования.

Исследование было одобрено локальными этическими комитетами НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург), НМИЦ ПМ, НМИЦК (Москва) и центров-соисполнителей. Все опрошенные подписали добровольное информированное согласие на участие. Отклик на обследование достиг 80%.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics v.21 (IBM, США). Каждый показатель проверялся на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова—Смирнова, в зависимости от резуль-

татов показатели представлялись либо в виде среднего значения и стандартного отклонения, либо медианы и минимального—максимального значений. Сравнительный анализ для количественных переменных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента, для категориальных переменных использовали точный критерий Фишера и χ^2 , для множественных сравнений — дисперсионный анализ. Для выявления предикторов, влияющих на категориальные исследуемые показатели, применяли логистический регрессионный анализ. Оценивали отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) ассоциации показателей сна, связанных с каждым фактором риска и заболеванием. Кроме того, применялась прямая стандартизация данных каждого региона по европейскому стандарту. Различия оценивались при уровне статистической значимости при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст включенных в анализ участников составил 48 (25—64) лет, ИМТ — 27,4 (14,9—67,6) кг/м², САД — 131 (83—233) мм рт.ст., ДАД — 81 (48—137) мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 73 (42—153) уд/мин, средняя продолжительность сна — 7 (1—16) ч. По данным опроса, курящих было 4440 (22%), злоупотребляющих алкоголем — 674 (3,3%), регулярно занимающихся спортом (от 1 до 5 раз в неделю) — 12 249 (60%). При оценке антропометрических показателей у 5627 (27%) участников отмечена нормальная масса тела, ИМТ < 19,9 кг/м² был зарегистрирован у 939 (5%),

ИМТ 25,0—29,9 кг/м² — у 7175 (35%), 1-я степень ожирения диагностирована у 4287 (21%), 2-я и 3-я степени — у 1609 (8%) и 722 (4%) обследованных соответственно. Нормогликемия натощак определялась у 14 961 (74%), нарушения гликемии натощак — у 2323 (11%) человек и сахарный диабет — у 1960 (10%) обследованных.

При анализе частоты всех жалоб на нарушения сна выявлено (табл. 1), что как минимум 1 раз в неделю трудности засыпания встречались у 58% опрошенных. Реже отмечались трудности поддержания сна (52%) и приема снотворных препаратов (14%). Жалобы на сонливость предъявляли 37% участников исследования. При этом были выявлены значительные гендерные различия — все жалобы встречались чаще у женщин, чем у мужчин: трудности засыпания — у 63% женщин по сравнению с 49% у мужчин ($\chi^2=469$, $p < 0,001$), трудности поддержания сна — у 59 и 41% ($\chi^2=709$, $p < 0,001$), сонливость — у 59 и 33% ($\chi^2=103$, $p < 0,001$) соответственно. Принимали снотворные препараты 18% женщин и 8% мужчин ($\chi^2=390$, $p < 0,001$).

В зависимости от частоты жалоб на нарушения сна все обследуемые были разделены на группы с нечастыми и частыми (более 3 раз в неделю) жалобами на нарушения сна, которые соответствуют симптомам инсомнии в соответствии с ICSD-3 [2]. Клинически значимые (3 раза в неделю и чаще) трудности засыпания отметили 17,2%, трудности поддержания сна — 13,6%, сонливость — 6,3%, прием снотворных — 2,9% респондентов. При оценке гендерных различий выявили, что все варианты частых жалоб на нарушения сна женщины отмечали

Таблица 1. Распространенность жалоб на нарушения сна

Показатель	Никогда, <i>n</i> (%)	1 раз в неделю и реже, <i>n</i> (%)	1—2 раза в неделю, <i>n</i> (%)	3 раза в неделю и чаще, <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Засыпание					
всего (<i>n</i> =20 353)	8649 (42,5)	4938 (24,3)	3256 (16,0)	3510 (17,2)	$\chi^2=469$ $p < 0,001$
мужчины	3966 (51,2)	1812 (23,4)	1004 (12,9)	962 (12,4)	
женщины	4683 (37,1)	3126 (24,8)	2252 (17,8)	2548 (20,2)	
Поддержание сна					
всего (<i>n</i> =20 341)	9795 (48,1)	4921 (24,2)	2862 (14,1)	2763 (13,6)	$\chi^2=709$ $p < 0,001$
мужчины	4575 (59,1)	1722 (22,3)	774 (10,0)	664 (8,6)	
женщины	5220 (41,4)	3199 (25,4)	2088 (16,6)	2099 (16,6)	
Сонливость					
всего (<i>n</i> =20 313)	12 716 (62,6)	4121 (20,3)	2201 (10,8)	1275 (6,3)	$\chi^2=103$ $p < 0,001$
мужчины	5186 (66,8)	1431 (18,5)	739 (9,6)	392 (5,1)	
женщины	7548 (59,9)	2690 (21,4)	1462 (11,6)	883 (7,0)	
Прием снотворных					
всего (<i>n</i> =20 337)	17 459 (85,8)	1635 (8,0)	657 (3,2)	586 (2,9)	$\chi^2=390$ $p < 0,001$
мужчины	7109 (91,9)	395 (5,1)	116 (1,5)	113 (1,5)	
женщины	10 350 (82,1)	1240 (9,8)	541 (4,3)	473 (3,7)	

почти в 2 раза чаще, чем мужчины: трудности засыпания — 20,2 и 12,4% ($\chi^2=468,552$, $p<0,001$), трудности поддержания сна — 16,6 и 8,6% ($\chi^2=708,539$, $p<0,001$), сонливость — 7,0 и 5,1% ($\chi^2=103,119$, $p<0,001$), прием снотворных — 3,7 и 1,5% женщин и мужчин соответственно ($\chi^2=390,148$, $p<0,001$). Сочетание частых жалоб на трудности засыпания и поддержания сна отметили 2015 (9,9%) респондентов. Среди 1273 опрошенных, отметивших жалобы на сонливость, сочетание с ними частых жалоб на труд-

ности засыпания и поддержания сна встречалось у 421 (33%).

Был проведен анализ социально-демографических характеристик, ассоциированных с частыми жалобами на нарушения сна. Выявили зависимость встречаемости жалоб на трудности засыпания и поддержания сна и возраста (табл. 2) — от 11,4 и 5,9% в младших (25—44 лет) до 24,2 и 20,7% в старшей (55—64 лет) возрастной группах соответственно. Соотношение лиц, часто принимающих снот-

Таблица 2. Социально-демографические характеристики обследуемых с частыми жалобами на нарушения сна

Показатель	Засыпание, n (%)	Поддержание сна, n (%)	Сонливость, n (%)	Прием снотворных, n (%)
Возраст, годы				
25—34 (n=4303)	490 (11,4)	254 (5,9)	261 (6,1)	63 (1,5)
35—44 (n=4077)	511 (12,5)	366 (8,9)	256 (6,3)	58 (1,4)
45—54 (n=5678)	983 (17,3)	838 (14,8)	369 (6,5)	165 (2,9)
55—64 (n=6295)	1526 (24,2)	1305 (20,7)	389 (6,2)	300 (4,8)
	$\chi^2=382,794$ $p<0,001$	$\chi^2=571,148$ $p<0,001$	$\chi^2=0,920$ $p=0,820$	$\chi^2=382,794$ $p<0,001$
Семейное положение				
никогда не состоял(а) в браке (n=2993)	493 (16,5)	314 (10,5)	193 (6,5)	80 (2,7)
женат/замужем/гражданский брак (n=13 111)	2074 (15,8)	1654 (12,6)	787 (6,0)	309 (2,4)
разведен(а)/живут раздельно (n=2652)	509 (19,2)	410 (15,5)	188 (7,1)	103 (3,9)
вдовец/вдова (n=1457)	413 (28,4)	361 (24,8)	100 (6,9)	91 (6,2)
	$\chi^2=153,005$ $p<0,001$	$\chi^2=199,057$ $p<0,001$	$\chi^2=5,645$ $p=0,130$	$\chi^2=81,663$ $p<0,001$
Образование				
начальное (n=851)	175 (20,4)	160 (18,7)	63 (7,4)	23 (2,7)
среднее (n=10 612)	2073 (19,5)	1647 (15,5)	703 (6,6)	364 (3,4)
высшее (n=8831)	1254 (14,2)	951 (10,8)	508 (5,7)	198 (2,2)
	$\chi^2=102,306$ $p<0,001$	$\chi^2=112,261$ $p<0,001$	$\chi^2=8,143$ $p=0,017$	$\chi^2=24,378$ $p<0,001$
Занятость				
работает (n=15 446)	2189 (14,2)	1674 (10,8)	925 (6,1)	326 (2,1)
никогда не работал(а) (n=189)	28 (14,8)	23 (12,2)	17 (9,0)	5 (2,7)
сейчас не работает/ безработный(ая) (n=1412)	277 (19,6)	213 (15,1)	104 (7,4)	46 (3,3)
не работает из-за пенсии по возра- сту (n=2807)	846 (30,1)	704 (25,1)	188 (6,7)	149 (5,3)
не работает из-за инвалидности (n=492)	167 (33,9)	149 (30,3)	40 (8,2)	60 (12,2)
	$\chi^2=533,990$ $p<0,001$	$\chi^2=535,735$ $p<0,001$	$\chi^2=11,539$ $p=0,021$	$\chi^2=245,308$ $p<0,001$
Тип жилища				
собственный дом (n=3239)	600 (18,5)	524 (16,2)	243 (7,5)	110 (3,4)
отдельная квартира (n=16 049)	2697 (16,8)	2073 (12,9)	911 (5,7)	436 (2,7)
комната(ы) в коммунальной квар- тире (n=411)	88 (21,4)	64 (15,6)	37 (9,0)	18 (4,4)
общежитие (n=342)	61 (17,8)	44 (12,9)	26 (7,6)	10 (2,9)
другое (n=271)	60 (22,1)	53 (19,6)	25 (9,3)	12 (4,4)
	$\chi^2=15,485$ $p=0,004$	$\chi^2=34,141$ $p<0,001$	$\chi^2=45,477$ $p<0,001$	$\chi^2=34,141$ $p<0,001$

ворные, к респондентам, жалующимся на трудности засыпания, составило около 1:5. Частый прием снотворных достаточно редко наблюдался в младших возрастных группах, составляя 1,5%, в то время как в старшей возрастной группе прием снотворных отмечали до 4,8%. Значимые различия в зависимости от возраста были выявлены для частых жалоб на трудности засыпания ($\chi^2=382,794$, $p<0,001$), поддержания сна ($\chi^2=571,148$, $p<0,001$) и приема снотворных ($\chi^2=141,922$, $p<0,001$). Сонливость во всех возрастных группах встречалась в 6,1–6,5% без значимых различий ($\chi^2=0,920$, $p=0,820$).

Анализ встречаемости жалоб на частые нарушения сна у людей с разным семейным положением (см. табл. 2) показал наибольшую частоту трудностей засыпания и поддержания сна, а также приема снотворных у вдовцов/вдов. Несколько меньшие показатели были отмечены у разведенных. Реже всего трудности засыпания регистрировались у женатых/замужних, а затруднения поддержания сна — у никогда не состоявших в браке. Различий во встречаемости сонливости в зависимости от семейного положения не было ($\chi^2=5,64$, $p=0,130$). Сопоставление критериев нарушений сна и уровня образования (см. табл. 2) выявило наибольшую частоту жалоб у лиц с начальным и средним образованием. Менее выраженными были внутригрупповые различия при ответе на вопросы о сонливости и приеме снотворных средств. Значимые различия по жалобам на сонливость выявлены у обследуемых с высшим образованием ($p=0,004$). Снотворные препараты чаще принимали респонденты со средним образованием, реже — с начальным и высшим образованием: 3,4 ($p=0,001$), 2,7 ($p>0,05$) и 2,2% ($p=0,001$) соответственно.

Оценка встречаемости нарушений сна в группах лиц с различной занятостью (см. табл. 2) показала, что реже всего жалобы предъявляли работающие респонденты. Частота трудностей засыпания и поддержания сна увеличивалась в группах безработных и неработающих пенсионеров и достигала максимальных значений у неработающих инвалидов — 33,9 ($\chi^2=531,990$, $p<0,001$) и 30,3% ($\chi^2=535,735$; $p<0,001$) соответственно. Меньше всего были выражены различия по жалобам на сонливость, которую чаще отмечали никогда не работавшие участники и неработающие инвалиды — 9,0 и 8,2% ($\chi^2=11,539$, $p=0,021$). Частое применение снотворных препаратов варьировало от 2–3% среди работающих и никогда не работавших до 12,1% среди неработающих инвалидов ($\chi^2=245,308$, $p<0,001$).

Анализ частых жалоб на нарушения сна у лиц, проживающих в разных типах жилища, показал, что наиболее редко такие жалобы предъявляли респонденты, проживающие в отдельной квартире и в общежитии, в то время как проживание в коммунальной квартире и других типах жилища сопряжено с

наиболее частыми трудностями засыпания и поддержания сна, составляя 21,4 и 22,1% ($\chi^2=15,485$, $p=0,004$) и 15,6 и 19,6% ($\chi^2=34,141$, $p<0,001$) соответственно (см. табл. 2). Аналогичная картина прослеживалась в отношении жалоб на дневную сонливость и применения снотворных препаратов.

При оценке результатов множественного регрессионного анализа социально-демографические показатели были ассоциированы с наличием клинически значимых нарушений сна (табл. 3). Так, возраст был сопряжен с повышением ОШ частых жалоб на трудности засыпания и поддержания сна, а также с повышением ОШ приема снотворных препаратов. Пол также был ассоциирован с частотой жалоб на нарушения сна: у женщин оказался значительно более высокий риск в отношении всех жалоб, в большей степени — ночных пробуждений, трудностей засыпания и сонливости. Тип жилья также был связан с частотой нарушений сна. Наибольший риск нарушений засыпания и поддержания сна выявили у респондентов, проживающих в коммунальной квартире (для нарушения засыпания и дневной сонливости) и в другом типе жилища (для всех жалоб), по сравнению с лицами, проживающими в отдельной квартире (принята за референтный показатель). Проживание в доме было сопряжено с увеличением риска частых ночных пробуждений, дневной сонливости и приема снотворных препаратов. Анализ семейного положения показал, что в сравнении с неженатыми/незамужними (референтный показатель) у вдовцов/вдов был выше риск ночных пробуждений, в то время как у женатых/замужних респондентов риск нарушений засыпания оказался ниже. Наличие среднего образования было сопряжено с повышением риска трудностей засыпания, ночных пробуждений и приема снотворных в сравнении с показателями лиц с высшим образованием. В то же время у обследуемых с начальным образованием оказался выше риск только ночных пробуждений. По сравнению с работающими (референтная группа) риск трудностей засыпания и ночных пробуждений был значительно выше у неработающих инвалидов, неработающих пенсионеров и у безработных. В то же время у лиц, никогда прежде не работавших, риск нарушений сна был сопоставим с показателями работающих респондентов.

Обсуждение

Влияние возраста и пола на распространенность нарушений сна

Выявлена высокая частота жалоб на нарушения сна. Так, трудности засыпания и поддержания сна отмечал каждый четвертый респондент, а сонливость — каждый пятый.

Таблица 3. Множественный регрессионный анализ частых жалоб на нарушения сна и социально-демографических характеристик

Показатель (референтный показатель)	Нарушение засыпания		Ночные пробуждения		Сонливость		Прием снотворных	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Возраст	1,02 (1,01—1,02)	0,0001	1,04 (1,03—1,04)	0,0001	0,99 (0,99—1,01)	0,777	1,01 (1,01—1,01)	0,0001
Пол (мужской)	1,53 (1,41—1,67)	0,0001	1,84 (1,67—2,03)	0,0001	1,38 (1,21—1,56)	0,0001	1,08 (1,01—1,16)	0,029
Тип жилища (отдельная квартира)								
дом	1,03 (0,92—1,14)	0,591	1,18 (1,06—1,32)	0,002	1,47 (1,27—1,69)	0,0001	1,176 (1,077—1,284)	0,0001
комната в коммунальной квартире	1,33 (1,04—1,71)	0,024	1,27 (0,96—1,69)	0,093	1,58 (1,12—2,24)	0,009	0,913 (0,717—1,162)	0,459
общежитие	1,23 (0,92—1,64)	0,155	1,23 (0,88—1,71)	0,212	1,32 (0,87—1,98)	0,186	1,264 (0,989—1,616)	0,062
другое	1,87 (1,38—2,53)	0,0001	2,48 (1,80—3,34)	0,0001	1,61 (1,05—2,47)	0,029	1,082 (1,008—1,161)	0,029
Семейное положение (никогда не был женат/замужем)								
женат/замужем / гражданский брак	0,82 (0,73—0,91)	0,0001	1,01 (0,88—1,15)	0,888	0,96 (0,81—1,14)	0,685	0,925 (0,838—1,020)	0,119
разведен(а)/живут раздельно	0,89 (0,77—1,03)	0,117	1,06 (0,89—1,25)	0,507	1,07 (0,86—1,33)	0,508	0,98 (0,89—1,21)	0,846
вдовец/вдова	1,03 (0,87—1,21)	0,719	1,22 (1,02—1,46)	0,030	0,96 (0,734—1,26)	0,770	1,04 (0,88—1,21)	0,646
Образование (высшее)								
начальное	1,13 (0,94—1,34)	0,186	1,30 (1,07—1,58)	0,008	1,22 (0,92—1,61)	0,163	1,12 (0,95—1,32)	0,192
среднее	1,22 (1,12—1,32)	0,0001	1,18 (1,08—1,30)	0,0001	1,10 (0,97—1,24)	0,123	1,09 (1,02—1,17)	0,010
Занятость (работает)								
никогда не работал/а	1,09 (0,72—1,64)	0,681	1,18 (0,75—1,87)	0,467	1,36 (0,81—2,29)	0,243	0,99 (0,70—1,41)	0,986
сейчас не работает /безработный(ая)	1,50 (1,30—1,73)	0,0001	1,52 (1,29—1,78)	0,0001	1,16 (0,94—1,44)	0,172	0,91 (0,79—1,04)	0,156
не работает из-за пенсии по возрасту	1,68 (1,50—1,87)	0,0001	1,41 (1,25—1,58)	0,0001	1,05 (0,87—1,26)	0,617	0,95 (0,85—1,06)	0,358
не работает из-за инвалидности	2,44 (1,99—2,97)	0,0001	2,47 (2,01—3,04)	0,0001	1,35 (0,96—1,89)	0,079	1,16 (0,94—1,42)	0,162

Основные симптомы инсомнии в виде частых трудностей засыпания и поддержания сна встречались у 17,2 и 13,6% опрошенных, при этом почти в 2 раза чаще — у женщин. Среди часто жалующихся на сонливость симптомы инсомнии отмечали 33%. Это сочетание считается неблагоприятным и некоторыми авторами выделяется как тяжелая инсомния.

Полученные в настоящем исследовании данные соотносятся с данными литературы. Многоцентровое международное исследование [8], из которого были исключены респонденты с жалобами на апноэ и синдром беспокойных ног, показало значительные различия распространенности симптомов инсомнии (как минимум 1 частый симптом на протяжении 1 года) в разных странах: 28% — в Европе (Франция, Германия, Италия, Испания), 39% — в США, 21% — в Японии. При этом наиболее часто жалобы на нарушения сна встречались в Японии в старшей группе 55—64 лет (25%), а в Европе и США у 35—44 лет (22 и 20% соответственно). В новосибирском исследовании НАРИЕЕ [6] 21,6% участников отметили выраженные нарушения сна, однако

применение опросника Дженкинса не позволяет сравнить полученные данные. В исследовании А.В. Голенкова и М.Г. Полуэктова [7], проводивших опрос 2004 жителей Чувашии в возрасте 17—94 лет, 20% обследуемых отмечали нарушения сна часто или каждую ночь; у 21% респондентов был определен высокий риск инсомнии по субъективной оценке качества сна, что соответствует показателям исследования НАРИЕЕ, но выше полученных нами данных.

Наиболее крупный метаанализ по оценке половых различий при инсомнии [10] выявил, что симптомы инсомнии у женщин возникают в 1,41 (95% ДИ 1,28—1,55) раза чаще, чем у мужчин. Общими особенностями женщин, приводящими к таким различиям, исследователи назвали низкую самооценку и большее количество социальных обязанностей.

С возрастом встречаемость инсомнии увеличивается, с каждым десятилетием жизни на 10% [1]. В исследовании А.В. Голенкова и М.Г. Полуэктова [7] распространенность частых или постоянных нарушений сна в популяции лиц в возрасте 60—94

лет составила 32,9%. Хотя в наше исследование не были включены пациенты старше 64 лет, результаты показали такую же тенденцию: чем старше возрастная группа, тем чаще встречаются трудности засыпания и поддержания сна, а также прием снотворных препаратов.

Взаимосвязь семейного положения и нарушений сна

Реже всего трудности засыпания выявляли у женатых, а трудности поддержания сна и прием снотворных — у никогда не состоявших в браке респондентов с отсутствием различий по дневной сонливости. Отдельное проживание у разведенных и вдовцов значительно повышало встречаемость нарушений сна. Исследование D. Legey и соавт. [11] показало отличные от нашего исследования данные: реже всего симптомы инсомнии определяли у одиноких (13,5%), чаще — у женатых (19,2%) и наиболее часто — у живущих вместе (19,2%), разведенных (22,5%) и вдовцов (22,7%). Вероятно, эти различия могут быть связаны как с психологическим состоянием вдовцов, так и с возрастными различиями в этих группах. Совместное засыпание (диадическая природа сна), по мнению многих исследователей, повышает качество сна преимущественно за счет улучшения засыпания. W. Troxel и соавт. [12] пришли к выводу, что семейные пары субъективно оценивают свой сон хуже, когда им приходится спать по раздельности.

Влияние жилищных условий на нарушения сна

В доступной литературе нет данных о связи условий проживания и развития и поддержания симптомов инсомнии. Однако очевидно, что на показатели сна могут оказывать влияние такие факторы, как количество проживающих и шум. В нашем исследовании требует уточнения и изучения вопрос, какой тип жилища имели в виду респонденты, отмечая «другой». Вариантами этого, по нашему мнению, могут быть дача, барак, автодом и др. Необходимо учитывать, что в разных городах России тип жилища отличается. Например, исторически в Санкт-Петербурге больше коммунальных квартир. Проживание в коммунальной квартире, по данным нашего исследования, значительно повышало риск частых трудностей засыпания и сонливость, что может быть объяснено большим количеством проживающих в одной квартире семей. В то же время проживание в общежитии не влияло на частые нарушения сна, а респонденты, проживающие в отдельном доме, чаще жаловались на ночные пробуждения, сонливость и прием снотворных.

Регрессионный анализ социально-демографических показателей и жалоб на нарушения сна

Основными факторами риска инсомнии являются возраст, женский пол, коморбидные заболева-

ния (соматические и психические), употребление психоактивных веществ, сменная работа, безработица и низкий социально-экономический уровень [1, 3, 11]. Множественный регрессионный анализ в нашем исследовании показал, что наиболее значимым социально-демографическим фактором риска для трудностей засыпания и ночных пробуждений является фактор занятости — отсутствие работы по инвалидности и по причине выхода на пенсию, а также безработица. Вторым по значимости стал пол: у женщин риск частых трудностей засыпания и ночных пробуждений был соответственно в 1,5 и в 1,8 раза выше, чем у мужчин. Интересным представляются данные влияния проживания в разных типах жилища, когда у живущих в «другом» типе жилища значительно повышается риск трудностей засыпания и ночных пробуждений — до 1,9 и 2,5. Менее значимым было влияние образования — респонденты с высшим образованием реже страдали частыми трудностями засыпания и ночными пробуждениями, в то время как наличие начального и среднего образования было ассоциировано с повышением риска этих жалоб без влияния на сонливость. Возраст также оказывал влияние на частоту симптомов инсомнии, но не настолько выражено. С возрастом увеличивалась частота трудностей засыпания, ночных пробуждений и приема снотворных средств.

Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что на сонливость в большей степени оказывает влияние тип жилища. Вероятно, оценка сонливости требует принятия во внимание других факторов, касающихся сопутствующей патологии и известных факторов и заболеваний, которые снижают качество сна и его продолжительность и ассоциированы с повышенной сонливостью, — короткий сон и другие нарушения сна (синдром обструктивного апноэ во сне, храп, нарколепсия, синдром беспокойных ног), депрессия и другие состояния.

Ограничения исследования

Следует отметить, что существенным ограничением представленных результатов исследования является отсутствие инструментального подтверждения отмечаемых жалоб на нарушения сна. В опроснике нарушений сна в исследовании ЭССЕ-РФ нет одного из симптомов инсомнии — ранних утренних пробуждений, что не позволяет оценить их клиническую значимость.

Другим немаловажным фактором, ограничивающим использование полученных результатов, является кросс-секционный характер исследования. Общим ограничением является отсутствие данных по профессии респондентов. Инсомния встречается гораздо чаще среди лиц, работающих в сменном режиме труда, которые составляют до $\frac{1}{4}$ работающего населения России. В представленном исследовании

не изучалось влияние уровня благосостояния на симптомы инсомнии, в то время как имеются данные, свидетельствующие, что чем ниже благосостояние, тем чаще возникают симптомы инсомнии [14]. Также отсутствуют данные, помогающие раскрыть половые различия — беременность, при которой встречаемость инсомнии увеличивается с каждым триместром, и наличие менопаузы [15].

Заключение

Настоящее исследование показало, что наиболее часто жалобы на симптомы инсомнии предъявляют: 1) женщины старшей возрастной группы; 2) разведенные или живущие раздельно; 3) лица с начальным образованием; 4) неработающие пенсионеры или инвалиды; 5) проживающие в коммунальной квартире или другом типе жилища. Реже всего жалобы на симптомы инсомнии предъявляют: 1) молодые мужчины (неженатые и женатые); 2) лица с высшим образованием; 3) работающие. Наиболее часто повышенную сонливость отмечали: 1) респонденты с начальным образованием; 2) никогда не работавшие или неработающие инвалиды; 3) проживающие в коммунальной квартире или другом типе жилища.

Несмотря на указанные ограничения, результаты настоящего эпидемиологического исследования со статистически правильно сформированной выборкой дают необходимое представление о существующих в российской популяции тенденциях в отношении нарушений сна, симптомов инсомнии, а также позволяют планировать проспективные наблюдения для прогностической оценки выявленных ассоциаций.

Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность организаторам исследования ЭССЕ-РФ: Елене Барановой (Национальный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург), Елене Ощепковой (Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва), Рафаэлю Оганову, Галине Муромцевой, Юлии Балановой (Национальный медицинский центр профилактической медицины, Москва), Георгию Толпарову (Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Республика Северная Осетия — Алания), Вере Невзоровой, Наталье Кулаковой (Тихоокеанская государственная медицинская академия, Владивосток), Сергею Недогаде (Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград), Александру Шабуну (Институт территориального социально-экономического развития, Вологда), Галине Фурменко (Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж), Ольге Беловой (Ивановский кардиологический диспансер, Иваново), Юрию Гринштейну, Марине Петровой (Красноярский государственный медицинский университет, Красноярск), Роману Либицу (Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург), Дмитрию Дуплякову (Самарский региональный кардиологический диспансер, Самара), Владимиру Кавешникову (Томский научный институт кардиологии, Томск), Алексею Ефанову (Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень), Галине Артамоновой, Елене Индукаевой (Научный институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Johnson EO. Epidemiology of insomnia: from adolescence to old age. *Sleep Medicine Clinics*. 2006;1(3):305-317. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2006.06.006>
- The International classification of sleep disorders [Diagnostic and coding manual]*. American Academy of Sleep Medicine. USA: Darien; 2014. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6578-6_27
- Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest*. 2015;147(4):1179-1192. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1617>
- Гафаров В.В., Воевода М.И., Громова Е.А., Максимов В.Н., Гафарова А.В., Гагулин И.В., Юдин Н.С., Мишакова Т.М., Панов Д.О. Программа ВОЗ «Monica-psychosocial»: инсомния и биологические маркеры в открытой популяции 25—64 лет. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2016;1:66-70. Ссылка активна на 22.01.18. [Gafarov VV, Voevoda MI, Gromova EA, Maximov VN, Gafarova AV, Gagulin IV, Yudin NS, Mishakova TM, Panov DO. WHO program «MONICA-psychosocial»: insomnia and biological markers in the male population aged 25—64 years. *Obozreniye psikhatrii i meditsinskoy psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2016;1:66-70. (In Russ.)]. <http://psychiatr.ru/magazine/obozr/73/940>
- Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Нарушения сна и риск артериальной гипертензии и инсульта в открытой популяции женщин 25—64 лет в России/Сибири (популяционное исследование — программа ВОЗ «MONICA-psychosocial»). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(5):86-90. Ссылка активна на 25.04.18. [Gafarov VV, Panov DO, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV. Sleep disorders and the risk of arterial hypertension and stroke in open female population 25—64 year old in Russia/Siberia (population study — WHO program «MONICA-psychosocial»). *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2017;16(5):86-90. (In Russ.)]. <http://roscardio.ru/ru/archive-ctp/item/789-2017-165.html>
- Gafarov VV, Gagulin IV, Gromova EA, Gafarova AV. Sleep disorders in 45—69-year-old population in Russia/Siberia (Epidemiology study). *International Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2013;3(6):470-475. Accessed April 25, 2018 <http://www.internationalscholarsjournals.org/journal/ijmms/articles/sleep-disorders-in-45-69-year-old-population-in-russia-siberia-epidemiology-study>

7. Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(6):64-67. Ссылка активна на 22.01.18. [Golenkov AV, Poluektov MG. The prevalence of sleep disorders in the Chuvashia residents (survey data). *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(6):64-67. (In Russ.)].<https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiiatrii-im-s-s-korsakova/2011/6/downloads/ru/031997-72982011611>
8. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;6:25-34. Ссылка активна на 22.01.18. [Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;6:25-34. (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-meditsina/2013/6/031726-6130201365>
9. Leger D, Poursain B, Neubauer D, Uchiyama M. An international survey of sleeping problems in the general population. *Current Medical Research and Opinion*. 2008;24(1):307-317. <https://doi.org/10.1185/030079907x253771>
10. Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*. 2006;29(1):85-93. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.1.85>
11. Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Paillard M. Prevalence of insomnia in a survey of 12 778 adults in France. *Journal of Sleep Research*. 2000;9(1):35-42. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2000.00178.x>
12. Troxel WM, Robles TF, Hall M, Buysse DJ. Marital quality and the marital bed: examining the covariation between relationship quality and sleep. *Sleep Medicine Reviews*. 2007;11(5):389-404. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.05.002>
13. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JN. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2016;165(2):1-26. <https://doi.org/10.7326/p16-9016>
14. Hamilton NA, Gallagher MW, Preacher KJ, Stevens N, Nelson CA, Karlsson C, McCurdy D. Insomnia and well-being. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2007;75(6):939-946. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.75.6.939>
15. Moline ML, Broch L, Zak R, Gross V. Sleep in women across the life cycle from adulthood through menopause. *Sleep medicine reviews*. 2003;7(2):155-177. <https://doi.org/10.1053/smrv.2001.0228>

<https://doi.org/10.17116/jnevro20181184235>

Уровень стресса и стресс-преодолевающее поведение у пациентов с хронической инсомнией

Е.В. ЖУРАВЛЕВА¹, Е.А. ДУБИНИНА^{1,2}, Л.С. КОРОСТОВЦЕВА^{3*}, И.А. ФИЛЬЧЕНКО^{3—5}, М.В. БОЧКАРЕВ³, Е.П. СТАНКОВА⁵, Ю.В. СВИРЯЕВ^{3,5}, А.Н. АЛЕХИН¹, А.О. КОНРАДИ^{3,6}

¹ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁵ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, Россия; ⁶ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Определение уровня стресса и особенностей стресс-преодолевающего поведения при хронической инсомнии (ХИ) как возможных психогенных факторов ее развития и поддержания. **Материал и методы.** В основную группу включили 29 пациентов с ХИ в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст 33,1±2,1 года). Контрольную группу составили 32 респондента в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст 31,5±2,0 года) без нарушений сна. Для оценки качества сна использовались шкала «Индекс выраженности инсомнии» и полисомнографическое исследование. Уровень стресса и особенности стресс-преодолевающего поведения оценивались с помощью интервью (определение эмоционально значимых событий, перенесенных за предшествующий год, с оценкой степени их длительности, подконтрольности, неожиданности и разрешенности), а также опросников «Уровень субъективного контроля», «Стратегии совладающего поведения». **Результаты и заключение.** Основная и контрольная группы не различались по среднему числу перенесенных за предшествующий год значимых событий, однако пациенты с ХИ значимо чаще отмечали утрату близкого, в то время как респонденты контрольной группы чаще сообщали об условно положительных событиях: беременности или свадьбе близких людей. Пациенты с ХИ чаще оценивали стрессогенные события как неконтролируемые и затянувшиеся, имели более низкие показатели по всем шкалам опросника «Уровень субъективного контроля», за исключением шкалы межличностных отношений, и более низкие показатели частоты использования стратегий конфронтации, поиска социальной поддержки, принятия ответственности и положительной переоценки событий. Выявленные у пациентов с ХИ особенности интерпретации личных стрессогенных событий и реагирования на них могут рассматриваться как психогенные факторы развития и поддержания нарушения сна.

Ключевые слова: хроническая инсомния, стресс, стресс-преодолевающее поведение, локус контроля, личность, факторы риска.

Stress levels and coping behavior in patients with chronic insomnia

E.V. ZHURAVLYOVA, E.A. DUBININA, L.S. KOROSTOV'TSEVA, I.A. FILCHENKO, M.V. BOCHKAREV, E.P. STANKOVA, YU.V. SVIRYAEV, A.N. ALEKHIN, A.O. KONRADI

Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia; Bekhterev National Research Medical Center of Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia; Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia; Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of RAS, St. Petersburg, Russia; ITMO University, St. Petersburg, Russia

Objective. To assess stress level and coping strategies in chronic insomnia as its potential psychological factors. **Material and methods.** The study group included 29 patients (19 women), aged 18—55 years old (mean age 33.1±2.1 years), with chronic insomnia diagnosed in accordance with the International Classification of Sleep Disorders III. The control group was formed by 32 subjects (11 men), aged 18—55 years old (mean age 31.5±2.0 years), without sleep disorders. Insomnia Severity Index and polysomnography were used to evaluate sleep quality. Stress level and coping strategies were assessed via an interview (stressful life events during last year, their duration, their controllability, unexpectedness, and outcome), and by «Level of subjective control» and «Ways of coping questionnaires». **Results.** Both groups were comparable by the mean number of significant events during last year (4.97±0.34 vs 4.72±0.23, $p=0.54$). Patients with insomnia more often reported the loss of a relative ($p=0.04$), while controls more frequently reported positive events, such as pregnancy ($p=0.007$) or wedding ($p=0.02$) among close ones. Insomniacs more often described the stressful events as uncontrolled ($p<0.001$) and prolonged ($p<0.001$). They demonstrated lower indices of all the scales of the «Level of subjective control», questionnaire except the scale of interpersonal attitudes. They rarely implemented confrontive coping ($p=0.001$), seeking social support ($p<0.001$), accepting responsibility ($p<0.001$) and positive reappraisal ($p<0.001$). **Conclusions.** The interpretation of stressful events and personal response in insomnia patients might be considered as psychological risk factors for insomnia development.

Keywords: chronic insomnia, stress, coping strategy, locus of control, personality, risk factors.

Хроническая инсомния (ХИ) — один из наиболее распространенных клинических синдромов, сопряженный с широким спектром психопатологических состояний и оказывающий выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов [1, 2]. Распространенность ХИ составляет около 10%, при этом, по результатам скрининговых исследований, жалобы на регулярные трудности засыпания, частые и ранние пробуждения предьявляют около 20—25% взрослого населения [3].

В настоящее время отсутствует единое научно обоснованное представление о патогенезе ХИ. Большинство исследователей сходятся во мнении о важной роли психогенных факторов в ее развитии и поддержании [4]. В частности, острая инсомния, представляющая собой стрессогенный вариант нарушения сна, является косвенным свидетельством участия стресса в развитии и поддержании также и хронической формы инсомнии.

На более высокую стрессовую нагрузку, переживаемую пациентами с ХИ, указывают результаты некоторых исследований [5, 6], однако ряд авторов [7, 8] отмечают, что по количеству и качеству перенесенных стрессогенных событий пациенты с ХИ не отличаются от не страдающих нарушениями сна. Поиск причин этого противоречия ведется в направлении выявления опосредующих факторов. Так, в отдельных работах [7, 9] показано, что в развитии и поддержании инсомнии играют роль не столько стрессогенные события, сколько способ их интерпретации и преодоления субъектом. В то же время в проспективном исследовании [10], включившем 1449 участников с периодом наблюдения 3 года, опосредующая роль стресс-преодолевающего поведения не была подтверждена. Таким образом, вопрос о значении стресса и стресс-преодолевающего поведения в развитии и поддержании ХИ остается открытым, тогда как его решение позволило бы внести вклад в разработку методов профилактики и лечения этого синдрома.

Цель настоящего исследования — определение уровня стресса и особенностей стресс-преодолевающего поведения у пациентов с ХИ как возможных психогенных факторов ее развития и поддержания.

Материал и методы

В основную группу включили 29 больных (19 женщин и 10 мужчин) с ХИ в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $33,1 \pm 2,1$ года). Пациенты основной группы привлекались на добровольной основе из числа обратившихся в НМИЦ им. В.А. Алмазова по поводу нарушений сна. Контрольную группу составили 32 респондента без инсомнии (21 женщина и 11 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $31,5 \pm 2,0$ года). Исследование проводилось

на базе сомнологической лаборатории НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Критерии включения в основную группу были основаны на диагностических критериях ХИ Международной классификации нарушений сна 3-го пересмотра (ICSD-3) (2014) [11]: наличие жалоб на нарушение засыпания, поддержание сна или ранние пробуждения, регистрируемые 3 раза в неделю и чаще на протяжении не менее 3 мес при наличии возможностей для комфортного сна; ухудшение самочувствия в бодрствующем состоянии (снижение настроения, раздражительность, дневная сонливость, усталость, недомогание, нарушение когнитивных функций, социальная или профессиональная дисфункция, снижение мотивации и инициативности, головные боли, напряженность, нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта, беспокойство в состоянии своего сна); отсутствие тяжелых и острых психических заболеваний (психотических расстройств); отсутствие выраженных когнитивных расстройств; отсутствие тяжелых и острых соматических заболеваний, осложняющихся поражением ЦНС; отсутствие других нарушений сна средней и высокой степени тяжести; возраст не моложе 18 и не старше 55 лет.

Критериями включения в контрольную группу являлись: возраст от 18 до 55 лет; отсутствие жалоб на нарушение сна; отсутствие тяжелых и острых психических заболеваний (психотических расстройств); отсутствие выраженных когнитивных расстройств; отсутствие тяжелых и острых соматических заболеваний, осложняющихся поражением ЦНС.

Обследование респондентов проводилось в индивидуальной форме с их информированного согласия. Основные социально-демографические характеристики участников обеих групп представлены в **табл. 1**. Группы различались по уровню образования: среди пациентов с ХИ доля имеющих высшее образование была выше.

Для оценки качества сна применялись:

1. Индекс выраженности инсомнии [12] — методика, содержащая 7 вопросов, которые отражают основные проявления инсомнии. При оценке тяжести синдрома использовалась следующая градация итогового показателя: 0—7 баллов — норма; 8—14 баллов — легкие нарушения сна; 15—21 балл — умеренные; 22—28 баллов — выраженные.

2. Полное полисомнографическое исследование (ПСГ), которое производилось с помощью аппарата Embla N7000 («Natus», США) в течение одной ночи. ПСГ применялось для исключения выраженных сочетанных нарушений сна.

Для оценки стрессовой нагрузки, субъективной оценки стрессогенных событий и стратегий их преодоления использовались:

1. Полуструктурированное интервью, направленное на оценку значимых событий, перенесенных

Таблица 1. Социально-демографическая характеристика обследованных обеих групп

Характеристика	Основная группа (n=29)	Контрольная группа (n=32)
Образование		
среднее и среднее специальное	3 (10,3)	15 (46,9)*
неоконченное высшее	7 (24,1)	6 (18,8)*
высшее	19 (65,5)	11 (34,4)*
Трудовая занятость		
нет	10 (34,5)	8 (25)
есть	19 (65,5)	24 (75)
Семейное положение		
не женат/не замужем	18 (62,1)	14 (43,8)
в браке	8 (27,6)	17 (53,1)
разведен(а)	2 (6,9)	1 (3,1)
овдовел(а)	1 (3,4)	0
Дети		
нет	20 (69,0)	14 (43,8)
есть	9 (31,0)	18 (56,3)

Примечание. Здесь и в табл. 2: в скобках указаны проценты. * — $p < 0,05$.

респондентами в течение года, предшествовавшего обследованию. Временной интервал назначался независимо от давности возникновения инсомнических жалоб в связи с ограничениями и более выраженными искажениями ретроспекции на более длительный период, а также предположением, что стресс и его неэффективное преодоление играют роль не только в развитии, но и в поддержании инсомнии. Респондентов просили назвать значимые события, произошедшие в их жизни за предыдущий год, а также отметить, какие из перенесенных событий они считают неожиданными, неконтролируемыми, неразрешенными, затянувшимися.

2. Опросник «Уровень субъективного контроля» [13], который применяется для определения склонности оценивать события собственной жизни как подконтрольные, зависящие от личных усилий (высокий уровень субъективного контроля) или неподконтрольные и зависящие от случайности либо влияния других людей (низкий уровень субъективного). Опросник содержит 44 пункта и позволяет оценить как общий уровень субъективного контроля над событиями собственной жизни, так и уровень субъективного контроля в различных сферах жизнедеятельности (6 субшкал). Показатели оцениваются в стенах (стандартизованная 10-балльная шкала).

3. Опросник «Стратегии совладающего поведения» [14] для определения стратегий преодоления личностью проблемных, стрессогенных ситуаций. Опросник состоит из 50 вопросов, объединенных в 8 шкал, которые соответствуют разным стратегиям поведения при стрессе. Показатели оцениваются в Т-баллах (стандартизованная шкала со средним значением 50 и стандартным отклонением 10).

4. Госпитальная шкала тревоги и депрессии, с помощью которой оценивается степень выраженности

тревожных и депрессивных проявлений [15]. Шкала содержит 14 пунктов, объединенных в две субшкалы (тревоги и депрессии). При оценке степени выраженности тревожных и депрессивных проявлений применялась следующая градация: 0—7 баллов — норма, 8—10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и более — клинически выраженная тревога/депрессия.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

При анализе данных использовались следующие математико-статистические методы: стандартные описательные статистики (частота, среднее значение, стандартная ошибка среднего, минимум, максимум), критерий Колмогорова—Смирнова для оценки нормальности распределения значений показателей, непараметрический U -критерий Манна—Уитни и параметрический t -критерий Стьюдента для сравнения количественных показателей в подгруппах, критерии χ^2 и точный критерий Фишера для оценки сопряженности качественных признаков. При анализе взаимосвязей применялись коэффициент корреляции Пирсона и парциальные корреляции (для контроля влияния потенциально значимых факторов на анализируемые взаимосвязи).

Для оценки возможного вклада характеристик стрессовой нагрузки, особенностей интерпретации стрессовых событий и стиля стресс-преодолевающего поведения в развитие и поддержание инсомнии использовалась логистическая регрессия с пошаговым исключением переменных (обратным условным методом).

Математико-статистический анализ данных проводился с применением программы SPSS Statistics 19.0 (IBM, США).

Результаты

Выраженность нарушений сна

Суммарный показатель тяжести инсомнии в основной группе варьировал от 18 до 26 баллов. У 9 (31%) пациентов показатель соответствовал умеренно выраженной инсомнии, у остальных — значительно выраженной. Показатели тяжести инсомнии в основной группе у мужчин и женщин не различались, при этом обнаруживалась прямая корреляция между итоговым показателем тяжести инсомнии и возрастом ($r=0,49$; $p=0,007$).

Большинство пациентов с ХИ характеризовали инсомнические жалобы как давние: 9 (31,0%) сообщали, что страдают нарушениями сна около 2—3 лет назад, 13 (44,8%) — 4—9 лет, 3 (10,3%) — 10 лет и более. У 4 (13,8%) пациентов инсомнические нарушения, по самоотчетам, возникли в течение последнего года.

Взаимосвязи между тяжестью и давностью инсомнии при учете фактора возраста выявлено не было.

Тревожные и депрессивные проявления

Среди пациентов с ХИ повышенные показатели по шкале тревоги были зарегистрированы у 25 (86,2%) пациентов: у 17 (58,6%) показатель соответствовал субклиническим проявлениям, у 8 (27,6%) — клинически значимым проявлениям ($p<0,001$ при сравнении с контрольной группой). По шкале депрессии повышенные показатели в основной группе были установлены у 9 (31,0%) пациентов, из них у 8 (27,6%) они соответствовали уровню субклинических проявлений, у 1 (3,4%) — клинически значимым проявлениям ($p=0,005001$ при сравнении с контрольной группой).

В контрольной группе ни у одного участника повышенных показателей ни по одной из субшкал выявлено не было.

При учете фактора возраста была установлена прямая взаимосвязь между тяжестью инсомнии и выраженностью депрессивных проявлений ($r=0,50$; $p=0,007$). Взаимосвязи показателей тревоги и депрессии с давностью возникновения инсомнических жалоб не было обнаружено.

Характеристики перенесенных стрессогенных событий

Данные о количестве и характере стрессогенных событий, перенесенных обследованными обеими группами (по самоотчетам) за предшествующий год, представлены в **табл. 2**.

Основная и контрольная группа не различались по среднему числу перенесенных значимых событий. В обеих группах доминировали события, свя-

занные с профессиональными трудностями и межличностными конфликтами, тем не менее пациенты с ХИ значимо чаще отмечали, что в предшествующий год их постигла утрата близкого, в то время как респонденты контрольной группы чаще сообщали о положительно окрашенных событиях — беременности или свадьбе кого-то из близких.

Для проверки гипотезы, что выявленные различия определяются наличием у пациентов с ХИ клинически значимых тревожных и депрессивных состояний, из основной группы были исключены пациенты с показателями тревоги и/или депрессии, соответствующие уровню клинически выраженного расстройства (8 пациентов, в том числе 3 мужчин), и проведен повторный сравнительный анализ. Было установлено, что выявленные различия по качеству перенесенных стрессоров в основном сохраняются: пациенты с ХИ без существенно повышенных показателей тревоги и депрессии значимо чаще сообщали о пережитой утрате близкого ($p=0,03$) и реже — о беременности кого-то из близких ($p=0,02$).

Взаимосвязи между количеством перенесенных событий и тяжестью инсомнии при контроле фактора возраста выявлено не было.

Пациенты основной группы значимо чаще оценивали перенесенные за предшествующий год события как неожиданные, неконтролируемые, неразрешенные и затянувшиеся, чем обследуемые контрольной группы (**см. табл. 2**). Для проверки предположения о том, что выявленные различия объясняются более часто отмечаемой пациентами с инсомнией смертью близких, из выборки были исключены все респонденты, указавшие на наличие такого события, и был проведен повторный сравнительный анализ. Было установлено, что при этом стираются различия лишь по количеству неожиданных событий и неразрешенных проблем. Различия же по количеству неконтролируемых событий ($p<0,001$) и затянувшихся проблем ($p<0,001$) между группами сохранялись. Также различия по количеству неконтролируемых ($p<0,001$), нерешенных ($p<0,01$) и затянувшихся проблем ($p=0,01$) сохранялись и при исключении из основной группы пациентов с существенно повышенными показателями тревоги и депрессии.

Уровень субъективного контроля и стратегии преодоления стресса

Данные о различиях в оценке событий собственной жизни как подконтрольных либо неподконтрольных, а также в характеристиках стресс-преодолевающего поведения у обследованных обеих групп представлены в **табл. 3**.

В целом пациенты с ХИ значимо ниже оценивали возможность влияния на события собственной жизни: более низкие показатели, чем в контрольной группе, были получены по общему показателю и по

Таблица 2. Стрессогенные события за предшествующий год, отмеченные обследованными обеих групп

Событие	Основная группа (n=29)	Контрольная группа (n=32)
Трудности на работе	18 (62,1)	19 (59,4)
Конфликты с близкими	16 (55,2)	20 (62,5)
Финансовые трудности	11 (37,9)	6 (18,8)
Смерть близкого	10 (34,5)	3 (9,4)*
Разрыв отношений	10 (34,5)	7 (21,9)
Переезд	8 (27,6)	7 (21,9)
Физическая болезнь	8 (27,6)	3 (9,4)
Болезнь близкого	7 (24,1)	5 (15,6)
Трудности в учебе	7 (24,1)	11 (34,4)
Возрастание трудовой нагрузки	6 (20,7)	5 (15,6)
Изменение образа жизни	6 (20,7)	4 (12,5)
Смена места работы	6 (20,7)	3 (9,4)
Столкновение с мошенничеством	5 (17,2)	3 (9,4)
Авиаперелет	4 (13,8)	1 (3,1)
Смена места учебы	4 (13,8)	2 (6,3)
Участие в ДТП	4 (13,8)	1 (3,1)
Участие в конкурсе	4 (13,8)	1 (3,1)
Ремонт	3 (10,3)	9 (28,1)
Поиск работы	3 (10,3)	7 (21,9)
Свадьба	2 (6,9)	7 (21,9)
Новые соседи	2 (6,9)	1 (3,1)
Развод близких	1 (3,4)	1 (3,1)
Смерть домашнего питомца	1 (3,4)	1 (3,1)
Беременность	0	3 (9,4)
Беременность близкого человека	0	9 (28,1)*
Восстановление отношений	0	1 (3,1)
Рождение ребенка	0	5 (15,6)
Свадьба близких	0	7 (21,9)*
Общее число перенесенных стрессогенных событий	4,97±0,34	4,72±0,23
неожиданные события	0,97±0,15	0,59±0,09*
неконтролируемые события	1,55±0,18	0,50±0,09**
неразрешенные проблемы	0,72±0,15	0,19±0,07**
затянувшиеся проблемы	0,76±0,08	0,31±0,08**

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$.

всем субшкалам, за исключением области межличностных отношений и на уровне тенденции — сферы здоровья.

При исключении из основной группы пациентов с существенно повышенными показателями тревоги и депрессии сохранялись различия с контрольной группой по шкалам субъективного контроля в области достижений ($p < 0,001$), семейных ($p < 0,05$) и производственных отношений ($p < 0,001$), однако по шкале межличностных отношений у пациентов с ХИ зарегистрированы более высокие показатели, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

По результатам корреляционного анализа показатель тяжести инсомнии при учете фактора возраста был отрицательно связан с показателем по шкале субъективного контроля в области достижений ($r = -0,38$; $p = 0,045$).

Несмотря на то что средние показатели по шкалам опросника «Стратегии совладающего по-

ведения» у пациентов с ХИ находились в границах средних и повышенных значений, в целом их стиль преодоления стресса предполагал менее активное, чем в контрольной группе, использование отдельных стратегий: в частности, конфронтации, поиска социальной поддержки, принятия ответственности и положительной переоценки проблемы.

При исключении из основной группы пациентов с существенно повышенными показателями тревоги и депрессии различия между группами в характеристиках стресс-преодолевающего поведения полностью сохранялись.

По результатам корреляционного анализа показатель тяжести инсомнии при учете фактора возраста был отрицательно связан с показателем по шкале самоконтроля, отражающей склонность подавлять и сдерживать свои эмоции в проблемных ситуациях ($r = -0,44$; $p = 0,02$).

Таблица 3. Показатели субъективного контроля и характеристики стиля стресс-преодолевающего поведения у обследованных обеих групп

Характеристика	Основная группа (n=29)	Контрольная группа (n=32)
Общий уровень субъективного контроля	4,69±0,37	5,69±0,17*
Субъективный контроль в области достижений	5,00±0,31	6,56±0,15**
Субъективный контроль в области неудач	4,66±0,31	5,53±0,22*
Субъективный контроль в области семейных отношений	5,45±0,28	6,50±0,28*
Субъективный контроль в области производственных отношений	3,52±0,26	5,00±0,28**
Субъективный контроль в области межличностных отношений	5,55±0,27	5,03±0,21
Субъективный контроль в области здоровья	4,31±0,33	5,09±0,22
Стратегия конфронтации	55,86±2,16	66,03±2,11**
Стратегия дистанцирования	46,07±2,92	44,71±1,59
Стратегия самоконтроля	63,21±2,37	58,44±2,49
Стратегия поиска социальной поддержки	70,24±2,71	87,38±1,82**
Стратегия принятия ответственности	63,48±3,12	77,84±1,70**
Стратегия избегания	52,07±3,05	46,50±2,12
Стратегия планирования решения проблемы	69,31±2,64	69,72±2,23
Стратегия положительной переоценки	57,10±2,90	73,44±1,78**

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$.

Стресс и стресс-преодолевающее поведение как психогенные факторы развития и поддержания инсомнии

Для определения вклада психологических характеристик в развитие и поддержание инсомнии был проведен логистический регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной выступала принадлежность к клинической группе (с ХИ), а в качестве независимых переменных — отобранные на основании одномерного регрессионного анализа переменные, характеризующие стрессогенные события, уровень субъективного контроля и стресс-преодолевающее поведение.

По результатам анализа в регрессионное уравнение вошли следующие переменные (при $R^2=0,796$): стратегия поиска социальной поддержки ($B=-0,085$; $p=0,03$; отношение шансов (ОШ) 0,918; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,851—0,991); общий показатель субъективного контроля ($B=2,792$; $p=0,01$; ОШ 0,403; 95% ДИ 0,184—0,886); количество затянувшихся стрессогенных событий ($B=-0,085$; $p=0,03$; ОШ 16,313; 95% ДИ 1,758—151,390); количество неконтролируемых стрессогенных событий ($B=3,226$; $p=0,0054$ ОШ 25,188; 95% ДИ 2,669—237,704).

Результаты регрессионного анализа в целом согласуются с описанными выше результатами сравнения основной и контрольной групп и свидетельствуют о значимости характеристик стрессоров (в интерпретации пациентов), уровня субъективного контроля и характеристик стресс-преодолевающего поведения как психогенных факторов, определяющих принадлежность к клинической группе с ХИ.

Обсуждение

Настоящее исследование было направлено на оценку стрессовой нагрузки, особенностей интерпре-

тации стрессогенных ситуаций и стресс-преодолевающего поведения при ХИ как возможных психогенных факторов развития и поддержания нарушения сна.

В исследовании было получено несколько существенных результатов. Было установлено, что, несмотря на отсутствие различий в количестве стрессогенных событий за предшествующий год у пациентов с ХИ и здоровых без нарушений сна, качественно эти события различаются: пациенты с нарушениями сна чаще сообщают о пережитой утрате близкого и реже — о положительно окрашенных событиях (свадьба и беременность у близких). С одной стороны, эти результаты согласуются с данными о возрастании риска широкого спектра психических и соматических расстройств в период переживания потери. Нарушение сна в этом случае может рассматриваться как симптом нормального или затрудненного переживания утраты (осложненного горевания), а также как проявление депрессивной либо тревожной реакции на психотравму [16]. С другой стороны, полученные результаты также соответствуют современным представлениям об особенностях автобиографической памяти и памяти на события в целом у лиц с тревожными и депрессивными проявлениями и расстройствами: в частности, тенденции к более легкому запоминанию и воспроизведению негативно окрашенной информации [17, 18]. Вместе с тем важно отметить, что при исключении из основной группы пациентов с существенно повышенными показателями тревоги и депрессии выявленные различия в качестве стрессоров и их субъективной интерпретации в целом сохранялись, что может свидетельствовать об их самостоятельном значении в развитии и поддержании ХИ, независимо от эмоционального фона. Таким образом, можно предположить, что в случае ХИ речь идет как о более

высокой вероятности психологической травмы, связанной с потерей близкого, так и об определенной тенденциозности автобиографических воспоминаний, которая в свою очередь приводит к сосредоточенности пациентов на тревожных и гнетущих мыслях и образах.

О значимости субъективной интерпретации стрессоров свидетельствует и обнаруженная в исследовании склонность пациентов с ХИ оценивать перенесенные значимые события как неконтролируемые и затянувшиеся. Эти особенности в интерпретации событий собственной жизни, по-видимому, отражают выявленный в исследовании пониженный уровень субъективного контроля, связанный с различными вариантами психологического неблагополучия [19].

Наконец, важной особенностью реагирования на стрессогенные события пациентов с ХИ, как показало настоящее исследование, является недостаточно активное использование стратегий совладания — как проблемно-ориентированных, так и ориентированных на самоанализ, изменение отношения к ситуации, поиск внешних ресурсов.

Таким образом, в исследовании был выявлен комплекс особенностей интерпретации стрессогенных событий и поведения при стрессе у пациентов с ХИ независимо от наличия/отсутствия существенно повышенных показателей тревоги и депрессии. Эти особенности, создавая предпосылки для переживания хронического эмоционального напряжения, по-видимому, играют роль в развитии и поддержании нарушения сна.

Полученные результаты согласуются с выводами других авторов. Так, например, С. Morin и соавт. [7] по результатам проспективного исследования, включавшего 40 пациентов с инсомнией и 27 респондентов без нарушений сна, пришли к близким выводам: подверженность инсомнии связана не столько с количеством стрессоров, сколько с субъективной оценкой их значимости и неподконтрольности, при этом важную опосредующую роль играют навыки совладания со стрессом. Аналогично V. Pillai и соавт. [9], обследовав проспективно 2892 респондентов без нарушений сна, установили, что риск развития инсомнии связан не только с количеством стрессогенных событий, но и в значительной мере с качественными особенностями этих событий и способами реагирования на них: наибольший риск возникал при наличии хронического стресса, склонности к мысленной фиксации на стрессоре, а также использовании пассивных стратегий преодоления стресса (избегания, отвлечения и употребления психоактивных веществ).

Исследование является кросс-секционным и не позволяет сделать вывод относительно причинно-

следственных связей между наличием определенных характеристик стресса и стресс-преодолевающего поведения, с одной стороны, и ХИ — с другой. Вместе с тем сам факт сопряженности этих характеристик, установленный в настоящем исследовании, представляется значимым для понимания психологического содержания дезадаптивных эмоционально-личностных реакций при ХИ и определения направления дальнейших исследований для уточнения психогенных факторов развития и поддержания нарушения сна.

Ретроспективный характер данных о перенесенных стрессогенных событиях также требует поправки на возможные искажения автобиографической информации. В то же время сами эти искажения являются отражением особенностей психической организации пациентов с ХИ и обладают самостоятельной диагностической ценностью.

Таким образом, по результатам исследования можно сделать следующие выводы:

1. По количеству стрессогенных событий, перенесенных за предшествующий исследованию год, пациенты с ХИ не отличались от лиц без нарушений сна. Вместе с тем эти события имели качественные отличия: пациенты с ХИ значимо чаще отмечали потерю близкого в предшествующем году и реже отмечали события, имеющие положительную эмоциональную окраску.

2. Независимо от характера стрессогенных событий, пациенты с ХИ были более склонны оценивать их как неконтролируемые и затянувшиеся, чем респонденты без ХИ.

3. Пациенты с ХИ по сравнению со здоровыми имели более низкий уровень субъективного контроля: были более склонны оценивать события собственной жизни как неподконтрольные, зависящие от случайности или влияния других людей.

4. Пациенты с ХИ по сравнению с лицами без нарушений сна имели ограниченный репертуар стратегий преодоления стресса: в стрессогенных ситуациях они значимо реже использовали стратегии конфронтации, поиска социальной поддержки, принятия ответственности и положительной переоценки.

5. Выявленные особенности перенесенных стрессогенных событий, стиля их интерпретации и поведения при стрессе у пациентов с ХИ не зависели от наличия/отсутствия существенно повышенных показателей тревоги и депрессии и могут рассматриваться как психогенный фактор развития и поддержания нарушения сна.

Работа проведена при поддержке Российского научного фонда, проект №17-75-10099.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г. Инсомния. *Медицинский совет*. 2017;1:52-58. [Strygin KN, Poluektov MG. Insomnia. *Medical Council*. 2017;1:52-58. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.21518/2079-701x-2017-0-52-58>
2. Ishak WW, Bagot K, Thomas S, Magakian N, Bedwani D, Larson D, Brownstein A, Zaky C. Quality of Life in Patients Suffering from Insomnia. *Innovations in Clinical Neuroscience*. 2012;9(10):13-26.
3. Дубинина Е.А., Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Могучая Е.В., Бояринова М.А., Колесова Е.П., Алиева А.С., Кравченко С.О., Паскарь Н.А., Свиричев Ю.В., Алехин А.Н., Конради А.О. Взаимосвязь субъективных нарушений сна и эмоциональных жалоб (результаты скрининга в репрезентативной выборке взрослых жителей Санкт-Петербурга). *Артериальная гипертензия*. 2014;20(4):269-279. [Dubinina EA, Korostovtseva LS, Rotar OP, Moguchaya EV, Boyarinova MA, Kolesova EP, Alieva AS, Dudorova EA, Kravchenko SO, Paskar NA, Sviryaev YuV, Alekhin AN, Konradi AO. The association between self-reported sleep disorders and emotional complaints: the results of the screening study in adult St. Petersburg citizens. *Arterial Hypertension*. 2014;20(4):269-279. (In Russ.)].
4. Рассказова Е.И., Тхостов А.Ш. *Клиническая психология сна и его нарушений*. М.: Смысл; 2012. [Rasskazova EI, Tkhostov AS. *Clinical Psychology of Sleep and its Disturbances*. М.: Smysl Publ.; 2012. (In Russ.)].
5. LeBlanc M, Mérette C, Savard J, Ivers H, Baillargeon L, Morin CM. Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. *Sleep*. 2009;32:1027-1037. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.8.1027>
6. Otsuka Y, Kaneita Y, Itani O, Nakagome S, Jike M, Ohida T. Relationship between stress coping and sleep disorders among the general Japanese population: a nationwide representative survey. *Sleep Med*. 2017;37:38-45. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.06.007>
7. Morin CM, Rodrigue S, Ivers H. Role of stress, arousal, and coping skills in primary insomnia. *Psychosom Med*. 2003;65:259-67. [https://doi.org/10.1016/S1098-3597\(03\)90037-8](https://doi.org/10.1016/S1098-3597(03)90037-8)
8. Friedman L, Brooks JO, Bliwise DL, Yesavage JA, Wicks DS. Perceptions of life stress and chronic insomnia in older adults. *Psychol Aging*. 1995;10:352-357. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.10.3.352>
9. Pillai V, Roth T, Mullins HM, Drake CL. Moderators and Mediators of the Relationship Between Stress and Insomnia: Stressor Chronicity, Cognitive Intrusion, and Coping. *Sleep*. 2014;37(7):1199-1208. <https://doi.org/10.5665/sleep.3838>
10. Jarrin DC, Chen IY, Ivers H, Morin CM. The role of vulnerability in stress-related insomnia, social support and coping styles on incidence and persistence of insomnia. *J Sleep Res*. 2014;23(6):681-688. <https://doi.org/10.1111/jsr.12172>
11. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders—Third Edition. *Chest*. 146(5):1387-1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
12. Bastein C, Vallieres A, Morin C. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*. 2001;2:297-307. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00065-4)
13. Бажин Е.Ф., Голынкина Е.А., Эткинд А.М. *Опросник уровня субъективного контроля*. М.: Смысл; 1993. [Bazhin EF, Golyunkina EA, Etkind AM. *The Level of Subjective Control Questionnaire*. М.: Smysl. Publ.; 1993. (In Russ.)].
14. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Исаева Е.Р., Трифонова Е.А., Шелкова О.Ю., Новожилова М.Ю., Вукс А.Я. *Методика психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями*. Пособие для врачей и медицинских психологов. СПб.: Изд-во НИПНИ им. В.М. Бехтерева; 2009. [Wasserman LI, Iovlev BV, Isaeva ER, Trifonova EA, Schelkova OYu, Novozhilova MYu, Vuks AYu. *The method of psychological assessment of the ways of coping with stress and problematic situations*. The guide for physicians and medical psychologists. SPb.: Bekhterev Research Institute Publ.; 2009. (In Russ.)].
15. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361-370. <https://doi.org/10.1037/t03589-000>
16. Monk TH, Germain A, Reynolds CF. Sleep Disturbance in Bereavement. *Psychiatric annals*. 2008;38(10):671-675. <https://doi.org/10.3928/00485713-20081001-06>
17. Köhler CA, Carvalho AF, Alves GS, McIntyre RS, Hyphantis TN, Cammarota M. Autobiographical Memory Disturbances in Depression: A Novel Therapeutic Target? *Neural Plasticity*. 2015;2015:759139. <https://doi.org/10.1155/2015/759139>
18. Zlomuzica A, Dere D, Machulska A, Adolph D, Dere E, Margraf J. Episodic Memories in Anxiety Disorders: Clinical Implications. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2014;8:131. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00131>
19. MarreroQuevedo RJ, Carballeira Abella M. Does locus of control influence subjective and psychological well-being? *Personality and Individual Differences*. 2014;60:55. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2013.07.231>

<https://doi.org/10.17116/jnevro20181184243>

Динамика нарушений сна и характеристики здоровья, отношения к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин 25—44 лет в России (Сибирь)

В.В. ГАФАРОВ^{1,2*}, Е.А. ГРОМОВА^{1,2}, И.В. ГАГУЛИН^{1,2}, А.В. ГАФАРОВА^{1,2}, Э.А. КРЫМОВ^{1,2}, Д.О. ПАНОВ^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия; ²«Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний», Новосибирск, Россия

Цель исследования. Определить 23-летнюю динамику (1994—2017) зависимости нарушений сна (НС) от отношения к своему здоровью, профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и поведенческих характеристик в открытой популяции женщин 25—44 лет в Сибири. **Материал и методы.** В рамках программы изучения тенденций и контроля сердечно-сосудистых заболеваний MONICA и подпрограммы MONICA-психосоциальная (MOPSY) (ВОЗ) в 1994 г. были обследованы 870 женщин в возрасте 25—64 лет района Новосибирска. В 2016 г. в НИИТПМ были опрошены 668 женщин в возрасте 25—44 лет того же района. Оценку сна выполняли при помощи шкалы Дженкинса. Для определения отношения к своему здоровью, профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и поведенческих характеристик использовали валидизированную шкалу ВОЗ MONICA «Знание и отношение к своему здоровью». **Результаты.** Распространенность НС среди женщин 25—44 лет в период с 1994 по 2017 г. снизилась с 59,6 до 47,3%. Доля женщин с НС, которые считают себя не совсем здоровыми или больными, сократилась с 86,2 до 67,6%. Большинство женщин с НС (57%) считают высокой вероятность заболеть серьезной болезнью в ближайшие 5—10 лет, но только 7% занимаются регулярными профилактическими проверками. Доля удовлетворенных медицинским обслуживанием к 2017 г. увеличилась, но не превышает 13%. В случае недомогания на рабочем месте к врачу обращается только 1 из 10 женщин, как и в 1994 г. Интенсивность труда женщин молодого возраста с НС выше по сравнению женщинами без НС; они чаще (более 40%) выполняют дополнительную работу, имеют более высокую ответственность. Увеличение уровня семейного стресса среди женщин с НС характеризуется более частой болезнью/смертью близких, редкой возможностью отдохнуть в домашней обстановке. Наблюдались увеличение числа курящих, снижение физической активности, более низкая приверженность к соблюдению диетических рекомендаций. **Заключение.** Установили в динамике среди женщин: снижение распространенности НС; более тщательное отношение к своему здоровью у заболевших; увеличение интенсивности труда, ответственности на работе, стресса в семье. Получены неблагоприятные статистически значимые тренды при НС в увеличении частоты курения, снижении физической активности, более низкой приверженности к соблюдению диетических рекомендаций.

Ключевые слова: эпидемиология, женская популяция, нарушения сна, отношение к своему здоровью, поведенческие характеристики, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Dynamics of sleep disorders and health characteristics, relationship to prevention of cardiovascular diseases among women 25—44 years old in Russia/Siberian

V.V. GAFAROV, E.A. GROMOVA, I.V. GAGULIN, A.V. GAFAROVA, E.A. KRYMOV, D.O. PANOV

Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia; Collaborative laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Novosibirsk, Russia

Objective. To determine the 23-year dynamics (1994—2017) of the relationship between sleep disorders (SD) and attitudes toward their health, behavioral characteristics and prevention of cardiovascular diseases in the open population among women 25—44 years old in Russia/Siberia (Novosibirsk). **Material and methods.** In the third screening of the WHO program «Study of trends and control of cardiovascular diseases» MONICA, «the subprogram» MONICA-psycho-social (MOPSY), a random representative sample of women, aged 25—64 years, of one of the areas of Novosibirsk ($n=870$) was examined in 1994. In 2016, in the framework of screening studies, a random representative sample of women, aged 25—44 years, was examined in the same district of Novosibirsk ($n=668$). Sleep assessment was performed using the Jenkins Sleep Questionnaire. Attitude to their health, behavioral characteristics and prevention of cardiovascular diseases were studied using the «Knowledge and attitude to one's health» scale proposed by the WHO «MONICA» program and validated in the Russian population. **Results.** The prevalence of SD among women 25—44 years old decreased from 59.6% to 47.3% from 1994 to 2017. The proportion of women with SD, who consider themselves not completely healthy or sick, decreased from 86.2% to 67.6%. The majority of women with SD (57%)

consider the high probability of getting a serious illness in the next 5—10 years, but only 7% of women with SD have regular screening tests. The share of those, who were satisfied with medical care, increased by 2017 but does not exceed 13%. In case of malaise, only 1 in 10 women apply to a doctor, as in 1994. The intensity of work of young women with SD is higher compared to those with good sleep; they more often (more than 40%) do additional work, are more responsible. An increase in the level of family stress among women with SD is characterized by more frequent illness/death of a loved one, rare opportunity to relax in home environment. Recently, the number of women smokers has increased, their physical activity has decreased, and their adherence to dietary recommendations has been low. **Conclusion.** Over the studied period, there were: the decrease in SD; in case of SD, a more careful attitude towards one's health in the sick; the increase in the intensity of work, responsibility at work, stress in the family. Adverse, statistically significant trends towards increasing in the intensity of smoking, reducing physical activity, low adherence to compliance with dietary recommendations in women with SD have been obtained.

Keywords: *epidemiology, female population, sleep disorders, attitudes towards own health, behavioral characteristics, cardiovascular prevention.*

Нарушения сна (НС) — наиболее часто репортируемое и собирательное понятие, которое может включать в себя бессонницу, апноэ сна, синдром беспокойных ног и другие состояния. Распространенность НС в 1,5—2 раза выше среди женщин, чем мужчин [1]. Изучение трендов в зарубежных популяционных исследованиях показывает сохраняющуюся высокую распространенность НС среди молодых женщин работоспособного возраста [2—3]. Депривация и ухудшение качества сна ассоциированы не только с дневной усталостью, потерей концентрации, ухудшением общего здоровья и психического благополучия [4—6], но и снижением самооценки здоровья и информированности о методах профилактики [7]. Между тем знания и отношение к своему здоровью определяют готовность населения к участию в массовых профилактических программах [8] и играют важную роль в превентивной медицине.

В последние десятилетия огромный интерес к роли сна в процессах биологического и психологического восстановления связан с мультидисциплинарным подходом к изучению НС. Разнообразие способов оценки (Международная классификация болезней, Диагностическое и статистическое руководство для психических расстройств, Международная классификация нарушений сна) часто препятствует установлению распространенности НС в популяции, тогда как в масштабных исследованиях для установления распространенности НС применяют шкалы, в которых используются простые вопросы [3]. Очевидным преимуществом массовых популяционных профилактических программ является возможность определить бремя интересующей патологии в масштабе населения региона. Динамика подобных наблюдений в виде многолетних (десятилетия) трендов позволяет обнаруживать скрытые ассоциации факторов риска, незаметные в малочисленных выборках.

Цель настоящего исследования — определить ассоциации оценки сна с отношением к своему здоровью, профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и поведенческими характеристиками в открытой популяции среди женщин 25—44 лет в Сибири.

Материал и методы

Результаты исследований получены на основе обследования лиц женского пола в возрасте 25—64 лет, проживающих в Октябрьском районе Новосибирска (2 этапа). Выборки были сформированы согласно требованиям протокола программы ВОЗ MONICA-психосоциальная (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease Optional Psychosocial Study — MOPSY) [9, 10].

На первом этапе исследования использовались данные 3-го скрининга программы MOPSY (1994—1995). Обследовали случайную репрезентативную выборку женщин в возрасте 25—64 лет, которая формировалась на основе избирательных списков с использованием таблицы случайных чисел. Отклик на обследование составил 72,5% — 870 женщин (средний возраст $45,4 \pm 0,4$ года). Из числа обследованных в 1994 г. была выделена молодая возрастная группа 25—44 лет, в которую вошли 282 женщины.

Общее обследование проводилось по стандартным методикам, принятым в эпидемиологии и включенным в программу ВОЗ MONICA. Самооценка состояния здоровья, отношение к методам профилактики и поведение, связанное со здоровьем, изучались с использованием шкалы «Знание и отношение к своему здоровью», адаптированной к изучаемой популяции [8, 10]. Оценку сна выполняли при помощи шкалы Дженкинса (Jenkins Sleep Questionnaire) [11]. Для анализа выделяли следующие градации сна: хороший (очень хороший, хороший), НС (неудовлетворительная оценка сна). Контроль качества проводился в центрах контроля качества программы ВОЗ MONICA: Данди (Шотландия), Праге (Чехия), Будапеште (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными.

Второй этап исследования (2013—2017) был проведен в рамках бюджетной темы НИИТПМ (ГЗ 0324-2018-0001 Рег. №АААА-А17-117112850280-201201282292) на основе опроса случайной репрезентативной выборки 668 женщин в возрасте 25—44 лет. Для обследования использовали те же шкалы.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета SPSS 10. Для расчета показате-

лей применялся χ^2 . В качестве критерия статистической значимости принималось во внимание критическое значение χ^2 при определенной численности степеней свободы. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Уровень НС в женской популяции 25—44 лет в 1994 и 2017 гг. составил 59,6 и 47,3% соответственно ($\chi^2=15,142$, $df=4$, $p < 0,01$). Считали себя не совсем

здоровыми или больными 86,2% женщин с НС; среди лиц с хорошим сном таковых насчитывалось 67,6%. В динамике к 2017 г. 60,9% молодых женщин с НС указывали на негативную самооценку здоровья, а среди лиц с хорошим сном только 39,6% ($\chi^2=172,926$, $df=12$, $p < 0,001$). Большинство женщин в группах с разной оценкой сна предъявляли жалобы на свое здоровье. Эта тенденция сохранилась и в 2017 г. В таблице представлено полученное количество ответов на вопросы шкалы «Знание и отношение к своему здоровью». В период с 1994 по 2017 г.

Динамика показателей по шкале «Знание и отношение к своему здоровью» у женщин 25—44 лет с разной самооценкой сна в период 1994 и 2017 гг.

Вопрос/вариант ответа	1994 г.				2017 г.			
	хороший сон		НС		хороший сон		НС	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Информированность и отношение к здоровью								
1. Как Вы оцениваете состояние своего здоровья?								
Совершенно здорова	1	0,9	0	0	5	1,4	8	1,6
Здоровье хорошее	7	6,1	7	4,2	92	26,2	37	11,7
Здорова	29	25,4	15	9	115	32,8	81	25,7
Не совсем здорова	75	65,8	113	68,1	132	37,6	180	57,1
Больна	2	1,8	31	18,1	7	2	12	3,8
Всего ($\chi^2=172,926$, $df=12$, $p < 0,001$)	114	100	166	100	351	100	318	100
2. Имеете ли вы жалобы на свое здоровье?								
Да	87	77	149	89,7	207	58,8	246	78,1
Нет	26	23	17	10,3	145	41,2	69	21,9
Всего ($\chi^2=64,430$, $df=3$, $p < 0,001$)	113	100	166	100	352	100	315	100
3. Как по-вашему, достаточно ли Вы заботитесь о своем здоровье?								
Да	7	6,1	4	2,4	66	18,8	41	13
Можно было бы заботиться больше	40	35,1	44	26,2	237	67,3	190	60,1
Явно недостаточно	67	58,8	120	71,4	49	13,9	85	26,9
Всего ($\chi^2=211,304$, $df=6$, $p < 0,001$)	114	100	168	100	352	100	316	100
Отношение к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний								
4. Считаете ли Вы, что здоровый человек Вашего возраста может заболеть серьезной болезнью в течении ближайших 5—10 лет?								
Очень возможно	59	51,8	96	57,1	120	34,1	123	38,9
Возможно	53	46,5	71	42,3	218	61,9	187	59,2
Невероятно	2	1,8	1	0,6	14	4	6	1,9
Всего ($\chi^2=34,476$, $df=6$, $p < 0,001$)	114	100	168	100	352	100	316	100
5. Как Вы думаете, может ли здоровый человек Вашего возраста избежать некоторых серьезных заболеваний, если заранее примет предупредительные меры?								
Да, безусловно может	69	60,5	96	57,1	245	69,6	216	68,4
Может быть, да	43	37,7	72	42,9	104	29,5	98	31
Невероятно	2	1,8	0	0	3	0,9	2	0,6
Всего ($\chi^2=13,673$, $df=6$, $p < 0,01$)	114	100	168	100	352	100	316	100
6. Верите ли Вы, что современная медицина может предупредить болезни сердца?								
Да, все болезни сердца	7	6,2	14	8,3	43	12,2	40	11,9
Да, большинство болезней	31	27,4	40	23,8	151	42,9	111	33
Это зависит от того, какая болезнь	61	54	82	48,8	134	38,1	139	41,4
Нет, только некоторые	13	11,5	30	17,9	22	6,3	44	13,1
Нет, ни одной	1	0,9	2	1,2	2	0,5	2	0,6
Всего ($\chi^2=41,683$, $df=12$, $p < 0,001$)	113	100	168	100	352	100	336	100

Продолжение таблицы см. на след. стр.

Динамика показателей по шкале «Знание и отношение к своему здоровью» у женщин 25—44 лет с разной самооценкой сна в период 1994 и 2017 гг. (продолжение)

Вопрос/вариант ответа	1994 г.				2017 г.			
	хороший сон		НС		хороший сон		НС	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
7. Считаете ли Вы, что в настоящее время можно успешно лечить болезни сердца?								
Да, все	5	4,4	17	10,1	29	8,2	30	9,5
Да, большинство болезней сердца	35	30,7	41	24,4	198	56,3	161	51,1
Зависит от того, какая болезнь	65	57	92	54,8	117	33,2	113	35,9
Нет, только несколько болезней	9	7,9	17	10,1	8	2,3	10	3,2
Нет, ни одной	0	0	1	0,6	0	0	1	0,3
Всего ($\chi^2=79,681$, $df=12$, $p<0,001$)	114	100	168	100	352	100	315	100
Отношение к здоровью и медицинской помощи								
8. Одним из нарушений здоровья у человека среднего возраста являются болезни сердца. Существуют различные мнения о них. Какое мнение для Вас наиболее приемлемое?								
Независимо от того, чувствую ли я какие-либо боли или неприятные ощущения в области сердца или нет, я регулярно проверяюсь у врача	7	6,5	8	5	41	11,7	22	7
Я обращаюсь к врачу при появлении любой боли или неприятного ощущения в области сердца	5	4,7	19	12	118	33,6	91	28,8
Я обращаюсь к врачу при сильной боли или неприятного ощущения в области сердца, но не в случае, если эта боль или неприятное ощущение были бы слабо выражены	70	65,4	96	60,8	184	52,4	190	60,1
Я не обращаюсь к врачу даже при появлении сильной боли или неприятного ощущения в области сердца	25	23,4	35	22,2	8	2,3	13	4,1
Всего ($\chi^2=135,438$, $df=9$, $p<0,001$)	107	100	158	100	351	100	316	100
9. Мнения людей о современных методах диагностики сердечных заболеваний различны. С каким мнением Вы согласны?								
Я доверяюсь своему самочувствию. Если я чувствую себя хорошо, это значит, что я не болею	39	36,8	43	26,7	78	22,2	63	19,9
Врач знает больше меня. Если он осмотрел меня и сказал, что я больна или здорова, я ему верю	28	26,4	47	29,2	109	31	84	26,6
Я не обязательно соглашусь с мнением врача после общего осмотра, пока специалистами не будут проведены тщательные исследования	39	36,8	71	44,1	165	46,9	169	53,5
Всего ($\chi^2=17,139$, $df=6$, $p<0,01$)	106	100	161	100	352	100	316	100
10. Испытывали ли Вы приятные переживания, связанные с медицинским обслуживанием?								
Никогда	41	38,3	71	44,4	80	22,7	65	20,8
Один или два раза	28	26,2	26	16,3	74	21	73	23,4
Несколько раз	27	25,2	46	28,8	143	40,6	140	44,9
Часто	9	8,4	13	8,1	48	13,6	33	10,6
Очень часто	2	1,9	4	2,5	7	2	1	0,3
Всего ($\chi^2=53,965$, $df=12$, $p<0,001$)	107	100	160	100	352	100	312	100
Отношение к работе и профилактическим проверкам здоровья								
11. Если на работе Вы почувствовали себя не совсем хорошо, что Вы делаете? (пенсионеры и неработающие отвечают так, как будто бы они работали)								
Продолжаю работу	59	53,6	94	57,3	138	39,2	156	49,4
Сокращаю работу и отдыхаю	40	36,4	51	31,1	173	49,1	128	40,5
Обращаюсь к врачу	11	10	19	11,6	40	11,4	32	10,1
Всего ($\chi^2=19,920$, $df=6$, $p<0,001$)	110	100	164	100	351	100	316	100
12. Если Вы почувствовали признаки простуды или у вас поднялась температура, что Вы предпринимаете?								
Работаю как обычно	37	33,6	70	43,2	79	22,5	100	31,6
Остаюсь дома и делаю все возможное, чтобы поскорее вернуться на работу	47	42,7	68	42	117	50,4	158	50,2
Остаюсь дома до тех пор, пока не почувствую себя лучше	26	23,6	24	23,6	94	26,8	58	22,8
Всего ($\chi^2=30,739$, $df=6$, $p<0,001$)	110	100	162	100	290	100	316	100

Продолжение таблицы см. на след. стр.

Динамика показателей по шкале «Знание и отношение к своему здоровью» у женщин 25—44 лет с разной самооценкой сна в период 1994 и 2017 гг. (продолжение)

Вопрос/вариант ответа	1994 г.				2017 г.			
	хороший сон		НС		хороший сон		НС	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
13. Как Вы считаете, полезна ли профилактическая проверка своего здоровья?								
Да, полезна	93	84,5	139	84,2	317	90,1	271	85,8
Возможно, да	15	13,6	25	15,2	34	9,7	41	13
Возможно, нет	1	0,9	1	0,6	1	0,3	3	0,9
Не полезна	1	0,9	0	0	0	0	1	0,3
Всего ($\chi^2=9,121$, $df=9$, $p<0,05$)	110	100	165	100	352	100	316	100
Стресс на рабочем месте								
14. Изменилась ли Ваша специальность в течение последних 12 лет?								
Да	48	43,6	80	49	147	42	134	42,4
Нет	62	56,4	83	51	204	58	182	57,6
Всего (n.s.)	110	100	163	100	351	100	316	100
15. Изменилась ли Ваша нагрузка на работе в течение последних 12 мес?								
Появилась дополнительная работа	29	27,1	69	42,9	122	35	129	40,9
Не изменилась	65	60,7	80	49,7	158	45	124	39,4
Уменьшилась или перестала выполнять дополнительную работу	13	12,1	12	7,5	71	20	62	19,7
Всего ($\chi^2=28,360$, $df=6$, $p<0,001$)	107	100	161	100	351	100	315	100
Нравится ли Вам ваша работа?								
Совсем не нравится	5	4,8	11	7	7	2	8	3
Не нравится	6	5,8	16	10,2	22	6	18	6
Средне	35	33,7	61	38,9	100	29	103	33
Нравится	53	51	58	36,9	179	51	136	43
Очень нравится	5	4,8	11	7	42	12	49	15
Всего ($\chi^2=33,889$, $df=12$, $p<0,001$)	104	100	157	100	350	100	314	100
17. Изменилась ли Ваша ответственность на работе в течение последних 12 мес?								
Не изменилась	63	62,4	68	43,3	165	48	143	45,4
Повысилась	37	36,6	84	53,5	153	44	150	47,6
Понизилась	1	1	5	3,2	29	8	22	7
Всего ($\chi^2=19,484$, $df=6$, $p<0,001$)	101	100	157	100	347	100	315	100
18. Как Вы оцениваете ответственность своей работы в течение последних 12 мес?								
Незначительная	12	12	19	12,3	21	6	25	8
Средняя	44	45	59	38,4	123	36	98	31
Высокая	36	37	65	42,2	167	48	154	49
Очень высокая	6	6	11	7,1	35	10	37	12
Всего ($\chi^2=18,312$, $df=9$, $p<0,001$)	98	100	154	100	346	100	314	100
19. Произошли ли у Вас на работе значительные перемены за последние 12 мес?								
Конфликты с начальством	8	9,1	24	17,6	16	4,6	29	9,3
Конфликты с подчиненными	1	1,1	1	0,7	14	4	17	5,4
Перемена рабочего места	16	18,2	34	25	89	25,8	63	20,3
Смена руководителя	11	12,5	10	7,4	27	7,8	17	5,4
Смена подчиненных	2	2,3	2	1,5	10	2,9	5	1,6
Изменение оклада	31	35,2	41	30,2	43	12,5	40	12,9
Другое	18	20,5	24	17,6	60	17,4	68	21,9
Не было	1	1,1	0	0	86	25	72	23,2
Всего ($\chi^2=126,965$, $df=21$, $p<0,001$)	88	100	136	100	345	100	311	100

Продолжение таблицы см. на след. стр.

Динамика показателей по шкале «Знание и отношение к своему здоровью» у женщин 25—44 лет с разной самооценкой сна в период 1994 и 2017 гг. (продолжение)

Вопрос/вариант ответа	1994 г.				2017 г.			
	хороший сон		НС		хороший сон		НС	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
20. Удастся ли Вам расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня в течение последних 12 мес?								
Нет, никогда	8	7,8	9	5,8	11	3,2	19	6
Редко	36	35	64	41,3	94	27,3	127	40,5
Бывает всякое	35	34	56	36,1	132	38,3	117	37,3
Часто	17	16,5	13	8,4	73	21,2	31	9,9
Да, всегда	7	6,8	13	8,4	33	10	20	6,3
Всего ($\chi^2=37,031$, $df=12$, $p<0,001$)	103	100	155	100	343	100	314	100
Стресс в семье								
21. Тяжело болел или умер кто-нибудь из Ваших близких в течение 12 мес?								
Да	30	27	56	34	88	25	86	27,2
Нет	81	73	109	66	264	75	230	72,8
Всего (<i>n.s.</i>)	121	100	165	100	352	100	316	100
22. Изменилось ли Ваше семейное положение за последние 12 мес (вышла замуж, развелась, оставила семью, овдовела, родился ребенок, другое)?								
Нет изменений	99	86,8	135	82,3	289	82	243	77
Одно изменение	13	11,4	17	10,4	53	15	56	18
Несколько изменений	2	1,8	12	7,3	9	3	17	5
Всего ($\chi^2=14,815$, $df=6$, $p<0,01$)	114	100	164	100	351	100	316	100
23. Были ли у Вас в семье более серьезные конфликты в течение последних 12 мес?								
Не было	54	47,8	62	37,1	235	67	181	57
Был один	15	13,3	25	15	53	15	52	16
Несколько	30	26,5	51	30,5	53	15	66	21
Бывает часто	14	12,4	29	17,4	10	3	17	6
Всего ($\chi^2=72,572$, $df=9$, $p<0,001$)	113	100	167	100	351	100	316	100
24. Мешает ли Вам что-нибудь спокойно отдохнуть дома?								
Нет	59	51,8	84	50	240	68,2	163	51,6
Да	55	48,2	84	50	112	31,8	153	48,4
Всего ($\chi^2=26,366$, $df=3$, $p<0,001$)	114	100	168	100	352	100	316	100
Отношение к курению и изменению своего питания								
25. Пытались ли Вы когда-нибудь изменить что-либо в своем отношении к курению?								
Никогда не курила	71	62,3	115	69,3	189	54,3	150	47,6
Курила, но бросила	15	13,2	12	7,2	94	27	76	24,1
Курю, но меньше	9	7,9	12	7,2	14	4	22	7
Курю, но бросала на некоторое время	10	8,8	7	4,2	32	9,2	38	12,1
Пыталась изменить курение, но безуспешно	1	0,9	14	8,4	11	3,2	22	7
Курю, никогда не пыталась бросать	8	7	6	3,6	8	2,3	7	2,2
Всего ($\chi^2=71,734$, $df=15$, $p<0,001$)	114	100	166	100	348	100	315	100
26. Курите ли Вы больше, чем год назад?								
Да, больше	9	16,1	15	24,2	38	23,6	29	17,9
Курю также	18	32,1	16	25,8	22	13,7	41	25,3
Курю меньше	11	19,6	16	25,8	31	19,3	39	24,1
В течение года не курила	18	32,1	15	24,2	70	43,5	53	32,7
Всего ($\chi^2=18,226$, $df=9$, $p<0,001$)	56	100	62	100	161	100	162	100

Окончание таблицы см. на след. стр.

Динамика показателей по шкале «Знание и отношение к своему здоровью» у женщин 25—44 лет с разной самооценкой сна в период 1994 и 2017 гг. (окончание)

Вопрос/вариант ответа	1994 г.				2017 г.			
	хороший сон		НС		хороший сон		НС	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
27. Пытались ли Вы делать какие-нибудь изменения в питании?								
Мне не нужно было соблюдать диету	52	46,8	59	37,1	72	20,7	55	17,4
Я должна соблюдать диету ради здоровья, но этого не делаю	26	23,4	43	27	58	16,7	58	18,4
Я пыталась соблюдать диету, но безуспешно	18	16,2	17	10,7	44	12,6	56	17,7
Я соблюдаю диету, но нерегулярно	14	12,6	35	22	130	37,4	125	39,6
Я изменила питание ради здоровья и теперь соблюдаю диету	1	0,9	5	3,1	44	12,6	22	7
Всего ($\chi^2=99,877$, $df=12$, $p<0,001$)	111	100	159	100	348	100	316	100
Отношение к физической нагрузке								
28. Делаете ли Вы физзарядку (кроме производственной)?								
Мне это не нужно	24	21,2	28	16,9	17	4,9	22	7
Я должны бы делать физзарядку, но не делаю	57	50,4	80	48,2	152	43,7	162	51,4
Пыталась, но безуспешно	25	22,1	43	25,9	75	21,6	77	24,4
Делаю регулярно	7	6,2	13	7,8	103	29,6	49	15,6
По мнению врачей, физзарядка мне противопоказана	0	0	2	1,2	1	0,3	5	1,6
Всего ($\chi^2=87,786$, $df=12$, $p<0,001$)	116	100	166	100	348	100	315	100
29. Как Вы проводите свой досуг?								
Физически активно (работаю в саду, занимаюсь спортом, прогуливаюсь, катаюсь на велосипеде, бегаю и т.д.)	19	16,7	34	20,4	70	19,9	25	7,9
Бывает всякое	75	65,8	93	55,7	210	59,7	188	59,7
Физически пассивно (лежу, сижу, смотрю телевизор, читаю, пишу, мастерю что-нибудь и т.д.)	19	16,7	29	17,4	66	18,8	87	27,6
У меня нет досуга	1	0,9	11	6,6	6	1,7	15	4,8
Всего ($\chi^2=40,562$, $df=9$, $p<0,001$)	114	100	167	100	352	100	315	100
30. Изменилась ли Ваша физическая активность (подвижность, занятие спортом и др.) в течение последних 12 мес?								
Да, стала более активной	21	18,6	21	13	110	31,6	60	19,1
Не изменилась	80	70,8	118	72,8	188	54	175	55,7
Стала менее подвижной	12	10,6	23	14,2	50	14,4	79	25,2
Всего ($\chi^2=47,861$, $df=6$, $p<0,001$)	113	100	162	100	348	100	314	100
31. Как оцениваете свою физическую активность по сравнению с другими людьми Вашего возраста?								
Я значительно активнее	15	13,3	19	11,4	46	13,1	33	10,4
Несколько активнее	18	15,9	44	26,5	107	30,5	84	26,6
Так же, как и у других	63	55,8	72	43,4	136	38,7	115	36,4
Несколько пассивнее	16	14,2	26	15,7	55	15,7	62	19,6
Значительно пассивнее	1	0,9	5	3	7	2	22	7
Всего ($\chi^2=33,147$, $df=12$, $p=0,001$)	113	100	166	100	351	100	316	100
32. Изменилась ли Ваша трудоспособность в течение последних 12 мес?								
Повысилась	15	13,2	29	17,5	61	17,4	40	12,8
Не изменилась	78	68,4	87	52,4	224	64	163	52,1
Понизилась	21	18,4	46	27,7	57	16,3	99	31,6
Значительно понизилась	0	0	4	2,4	8	2,3	11	3,5
Всего ($\chi^2=33,381$, $df=9$, $p<0,001$)	114	100	166	100	350	100	313	100

увеличилась доля утвердительных ответов среди лиц с хорошим сном на вопрос «Как по-вашему, достаточно ли Вы заботитесь о своем здоровье?» (с 6,1 до 18,8%). Доля тех, кто «заботится о своем здоровье явно недостаточно», составляла 58,8 и 71,4% для хорошего и неудовлетворительного сна соответственно. К 2017 г. произошло уменьшение этих по-

казателей (13,9 и 26,9%) за счет перераспределения в сторону тех женщин, которые считают, что «могли бы заботиться о здоровье больше» (67,3 и 60,1%; $\chi^2=211,304$, $df=6$, $p<0,001$).

Было определено отношение к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Наиболее высокую вероятность заболеть серьезной болез-

нию в течение ближайших 5—10 лет в 1994 г. отмечали женщины с НС — 57% ($\chi^2=34,476$, $df=6$, $p<0,001$). В динамике с 1994 по 2017 г. отмечен значимый тренд в безусловной вере избежать серьезных заболеваний, если принять предупредительные меры. Наиболее отчетливо это заметно в группе с НС: этот показатель за 23 года вырос с 57,1 до 68,4% ($\chi^2=13,673$, $df=6$, $p<0,01$). От 1994 к 2017 г. также увеличивалась доля убежденных, что «все или большинство болезней можно предупредить», как среди лиц с хорошим сном (33,6 и 55,1% в 1994 и 2017 гг. соответственно), так и с НС (32,1 и 47,8%; $\chi^2=41,683$, $df=12$, $p<0,001$), или излечить (35,2 и 64,5% при хорошем сне; 34,5 и 60,6% при НС для 1994 и 2017 гг. соответственно; $\chi^2=79,681$, $df=12$, $p<0,001$).

Изучение мнений о болезнях сердца показало, что регулярными профилактическими проверками в 2017 г. занимались чаще лица с хорошим сном (11,7%), чем с НС (7%). В 1994 г. их доля была еще меньше (6,5 и 5,1% соответственно). К 2017 г. произошло значительное снижение числа женщин, избегающих обращения за медицинской помощью даже при сильной боли в области сердца в обеих группах: с 23,4 до 2,3% с хорошим сном и 22,2 до 4,1% с НС в 1994 и 2017 гг. соответственно ($\chi^2=135,438$, $df=9$, $p<0,001$).

В 1994 г. в вопросах диагностики $1/3$ опрошенных с хорошим сном ориентировались на свое самочувствие. Предпочитали провести более тщательное обследование и получить мнение сторонних специалистов 44,1% женщин с НС. В динамике эта доля женщин возросла до 53,5% ($\chi^2=17,139$, $df=6$, $p<0,01$).

В период с 1994 по 2017 г. существенно сократилось число женщин, которые никогда не испытывали удовлетворения от медицинского обслуживания: 38,3 и 22,7% с хорошим сном и 44,4 и 20,8% с НС соответственно. Среди женщин с хорошим сном отмечено увеличение с 10,1 до 13,8% тех, кто сообщил о частом удовлетворении от медицинского обслуживания ($\chi^2=53,965$, $df=12$, $p<0,001$). Среди лиц с НС эта доля в динамике осталась на неизменном уровне.

По данным 1994 г., женщины с НС чаще продолжали работать в случае недомогания на рабочем месте, чем женщины без НС (53,6 и 57,3% соответственно). К 2017 г. эта пропорция изменилась за счет перераспределения в сторону тех, кто сокращает работу (49,1 и 40,5% для хорошего и плохого сна соответственно). Но к врачу так же, как и 20 лет назад, обращались только 10% женщин ($\chi^2=19,920$, $df=6$, $p<0,001$). Схожая динамика была отмечена и при ответе на вопрос «Если Вы почувствовали признаки простуды или у вас поднялась температура, что Вы предпринимаете?». Женщины с НС чаще отвечали, что работают как обычно ($\chi^2=30,739$, $df=6$, $p<0,001$).

По результатам опроса 2017 г. почти 100% женщин считали профилактическую проверку здоровья полезной, как и в 1994 г.

При изучении стресса на рабочем месте в открытой популяции среди женщин 25—44 лет определили отсутствие различий в отношении смены специальности в течение 12 лет у лиц с хорошим сном и НС. Обследованные с НС чаще выполняли дополнительную работу. Это наиболее отчетливо заметно в 1994 г., но подобные тренды сохранились и в 2017 г. (42,9 и 40,9%, соответственно; $\chi^2=28,360$, $df=6$, $p<0,001$). В ответ на вопрос «Нравится ли Вам ваша работа?» в 1994 г. утвердительно ответили более 50% женщин с хорошим сном и 44% лиц с НС. В 2017 г. эта пропорция сглаживалась: отметили, что любят свою работу 63 и 58% с хорошим сном и НС соответственно, но в целом тенденция сохранялась ($\chi^2=33,889$, $df=12$, $p<0,001$).

В 1994 г. женщины с НС чаще отмечали высокую ответственность на рабочем месте, чем женщины без НС (43 и 58,2% соответственно). В 2017 г. эти различия были выражены не настолько отчетливо (58 и 61%; $\chi^2=18,312$, $df=9$, $p<0,001$). При этом у большей части женщин с НС было выявлено увеличение ответственности на работе в течение года (53,5 и 47,6% в 1994 и 2017 гг. соответственно). У большинства женщин без НС ответственность в течение года не изменилась (62,4 и 48%; $\chi^2=19,484$, $df=6$, $p<0,001$).

В 1994 г. наиболее значимой из перемен на работе указывались изменение размера оклада (35,2 и 30,2% для хорошего и плохого сна соответственно) и, как следствие, смена рабочего места. В 2017 г. перемена рабочего места чаще диктовалась другими причинами, при этом большее число женщин отмечали отсутствие изменений на работе (25 и 23,2% для хорошего и плохого сна соответственно; $\chi^2=126,965$, $df=21$, $p<0,001$).

В 1994 г. 23,3% женщин с хорошим сном отмечали, что имели возможность отдохнуть после обычного рабочего дня. В 2017 г. эта доля выросла до 31,2%. НС были ассоциированы с более низкой частотой возможного отдыха, которая оставалась неизменной на протяжении 23 лет (около 16%; $\chi^2=37,031$, $df=12$, $p<0,001$). В динамике к 2017 г. женщины с НС в 2 раза чаще отмечали снижение работоспособности в течение года в сравнении с теми, у кого сон хороший (16,3 и 31,6% соответственно; $\chi^2=33,381$, $df=9$, $p<0,001$).

Наметилась тенденция к более высокой частоте сообщений о болезни или смерти близких людей в открытой популяции среди женщин с НС ($p>0,05$).

В течение 23-летнего периода увеличилась частота сообщений об изменении семейного положения в течение года (вышла замуж, развелась, оставила семью, овдовела, родился ребенок, другое), что было характерно для всех категорий оценки сна, но

более значимо среди лиц с НС — 13,2% и 17,7 в 1994 г., 18 и 23% в 2017 г. для хорошего и плохого сна соответственно ($\chi^2=14,815$, $df=6$, $p<0,01$). Несмотря на более высокую частоту отмечаемых конфликтов в 1994 г. для всех категорий сна (52,2 и 63,9% для хорошего сна и НС соответственно) в сравнении с 2017 г. (33 и 43%), женщины с НС сообщали об этом достоверно чаще ($\chi^2=72,572$, $df=9$, $p<0,001$). В динамике к 2017 г. 68,2% женщин с хорошим сном указывали, что имели возможность спокойно отдохнуть дома. И только 50% женщин с НС сообщали, что им ничего не мешало спокойно отдохнуть дома, как и в 1994 г. ($\chi^2=26,366$, $df=3$, $p<0,001$).

Изучение поведенческих характеристик женского населения 25—44 лет показало сокращение числа некурящих на 10—15% в течение 23 лет во всех категориях оценки сна. В сравнении с группой с хорошим сном, женщины с НС чаще сообщали о неуспешности попыток ухода от курения как в 1994 г. (17,6 и 19,8% для хорошего и плохого сна соответственно), так и в 2017 г. (16,4 и 26,1%; $\chi^2=71,734$, $df=15$, $p<0,001$). Среди курящих с НС на вопрос «Курите ли Вы больше, чем год назад?» частота ответов «В течение года не курила» была меньшей, чем в группе без НС и в 1994 г. (32,1 и 24,2% для хорошего сна и НС соответственно), и в 2017 г. (43,5 и 32,7%; $p<0,001$).

В 1994 г. женщины с хорошей оценкой сна реже отвечали, что изменили питание ради здоровья (0,9 и 3,1% соответственно для хорошего сна и НС). К 2017 г. ассоциации отношения к питанию с оценкой сна имели обратный характер (12,6 и 7% соответственно). НС были связаны с более высокой частотой неуспешных попыток соблюдать принципы рационального питания, однако у этого показателя была положительная динамика: 52,3 и 59,8% для хорошего сна и НС в 1994 г.; 66,7 и 85,6% в 2017 г. ($\chi^2=99,877$, $df=12$, $p<0,001$).

Анализ отношения к регулярной физической нагрузке показал почти 5-кратное увеличение доли женщин с хорошим сном, регулярно делающих физзарядку (6,2 и 29,6% соответственно в 1994 и 2017 гг.); у лиц с НС — в 2 раза (7,8 и 15,6; $\chi^2=87,786$, $df=12$, $p<0,001$). К 2017 г. существенно сократилась доля женщин с НС с физически активным досугом (с 20,4 до 7,9%) и выросло число тех, кто проводит досуг пассивно (с 17,4 до 27,6%). Женщины с хорошим сном стали чаще проводить досуг активно (работа в саду, занятия спортом, прогулки, езда на велосипеде, бег и т.д.) в сравнении с 1994 г.: 16,7 и 20,4% ($\chi^2=40,562$, $df=9$, $p<0,001$).

В сравнении с 1994 г. доля женщин с хорошим сном, оценивающих свою физическую активность как высокую, в 2017 г. выросла и составила 29,2 и 43,6%, соответственно, а число лиц с НС осталось неизменным (37%). Однако увеличилась доля женщин с НС с негативной оценкой собственной физи-

ческой активности (18,7 и 26,6% соответственно в 1994 и 2017 гг.; $\chi^2=33,147$, $df=12$, $p=0,001$). Около 25% опрошенных женщин с НС в 2017 г. отмечали, что стали менее подвижными за последние 12 мес. Среди лиц с хорошим сном таких насчитывалось 14,4% ($\chi^2=47,861$, $df=6$, $p<0,001$).

Обсуждение

По результатам настоящего исследования, в период с 1994 по 2017 г. уровень НС в женской популяции 25—44 лет снизился с 59,6 до 47,3%. Тренды НС, по данным зарубежной литературы [2, 3], указывают на увеличение распространенности патологии в популяциях со средним и высоким доходом. Более подробный анализ Национальной амбулаторной службы США показал, что рост происходит преимущественно в группах старшего возраста и среди мужского населения, тогда как у женщин в возрасте 20—39 лет частота обращений по поводу НС существенно не изменилась в период 1999—2010 гг. [12]. Оценка сна в развитых и развивающихся странах различна. В Европе на плохое качество сна жалуются до 1/4 женского населения в возрасте 18—39 лет [13]. Наши данные согласуются с результатами, полученными в странах Латинской Америки (46%) [14]. В течение 23 лет с 86,2 до 67,6% сократилась доля женщин с НС, которые считают себя не совсем здоровыми или больными. Число жалоб на свое здоровье снизилось, но их по-прежнему предъявляют большинство женщин. Недавние исследования показали, что связь нарушений и депривации сна с негативной оценкой здоровья не зависит от социально-экономических и медицинских факторов риска [4, 7]. Снижение числа женщин с негативной оценкой и жалобами на здоровье в сочетании с НС, очевидно, подтверждает общий тренд в улучшении самооценки здоровья последних двух десятилетий [15].

Настоящее исследование показало, что хороший сон — это благоприятный прогностический фактор не только хорошей самооценки здоровья, но и лучшей приверженности к заботе о собственном здоровье. Полученные данные согласуются с современной концепцией здоровья сна [16], в которой хороший сон отчетливо связан с физическим, психическим и «нейроповеденческим» благополучием.

Отношение к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин показало противоречивые тенденции. Большинство женщин с НС (57%) считали высокой вероятностью заболеть серьезной болезнью в ближайшие 5—10 лет. При этом статистически значимый тренд (1994—2017) в безусловной вере избежать серьезных заболеваний сердца, если принять предупредительные меры, отчетливо заметен в группе с НС. Такие противоположные мнения могут объяснить низкий уровень информи-

рованности о здоровье и методах профилактики среди женщин 25—44 лет.

Только 7% женщин с НС отвечали, что занимаются регулярными профилактическими проверками. В 1994 г. таких было еще меньше — 5,1%. Между тем наши предыдущие исследования [11, 17] показали, что НС являются значимым фактором риска кардиоваскулярных событий у женщин, что подтверждено и другими исследователями. Нужно признать, что вера в возможность профилактики предупреждать болезни сердца при сохраняющихся трендах низкого уровня информированности, недостаточного использования превентивных мер и неблагоприятного поведенческого профиля является преувеличенной.

К 2017 г. женщины с НС стали чаще обращаться за медицинской помощью при появлении явных признаков заболеваний сердца. В вопросах диагностики 53,5% женщин с НС предпочитали провести более тщательное обследование и получить мнение сторонних специалистов. Необходимо отметить, что женщины в возрасте 25—44 лет с НС чаще использовали медицинские ресурсы в сравнении с теми, у кого сон хороший. Это обусловлено тем, что лица с НС объективно чаще имеют заболевания той или иной нозологии в сравнении с общей популяцией [17, 18]. По данным Европейской рабочей группы по изучению доступности здравоохранения, лица с НС в 2,4 раза чаще имеют нарушения ментальной сферы, в 1,4 раза чаще предъявляют жалобы на боль и в 1,9 раза чаще страдают онкологическими и инфекционными заболеваниями. При этом до 50% лиц с НС не обращаются за медицинской помощью; в среднем только 10% обратившихся получают специализированную помощь, но чаще всего (20%) обслуживаются в первичном звене здравоохранения [18].

Доля недовольных медицинским обслуживанием к 2017 г. сократилась в 2 раза. Несмотря на рост приятных впечатлений при регулярном медицинском обслуживании, эта доля женщин по-прежнему остается на низком уровне и не превышает 13%.

Отношение к работе и профилактическим проверкам своего здоровья у женщин активного трудоспособного возраста изменилось. В 2017 г. женщины чаще стали сокращать работу и отдыхать в случае недомогания на рабочем месте. Такие тенденции наиболее отчетливы у лиц с хорошим сном. Несмотря на это, к врачу обращается только 1 из 10 женщин, как и в 1994 г. В зарубежных исследованиях [19] жалобы на здоровье и качество сна повышают обращаемость за медицинской помощью. По нашим данным, сочетание НС и соматических проявлений на работе не увеличивает частоту визитов к врачу. Возможно, существующая среди населения традиция как часть культуры не рассматривает симптомы ментальной и эмоциональной сферы наряду с соматическими проявлениями на рабочем месте.

В отношении стресса на рабочем месте определено, что интенсивность труда женщин молодого возраста с НС выше в сравнении с хорошим сном; они чаще (более 40%) выполняют дополнительную работу. При этом лицам с НС реже нравится их работа. Указывая на высокую ответственность на рабочем месте, женщины с НС отмечали, что она продолжает увеличиваться. Прямо пропорциональная связь НС с ростом уровня стресса на рабочем месте подтверждена в других исследованиях [20] и часто зависит от профессионального статуса/должности у женщин [11, 21]. При этом неудовлетворение работой признается одним из основных профессиональных факторов риска НС, наряду с безработицей, ночными сменами, потерей контроля и поддержки на работе. Эти ассоциации предполагают сильную взаимосвязь с негативной самооценкой здоровья [22].

В целом 23-летняя динамика показала рост «напряжения на рабочем месте» (*англ.* job strain) для всех категорий сна. Job strain — это наиболее частый эквивалент высокого уровня стресса на работе и предиктор неблагоприятных событий, особенно у женщин, по данным зарубежных источников [23] и наших ранних публикаций [24]. В 2017 г. 1/4 работающих сообщали об отсутствии перемен на рабочем месте, независимо от категорий сна, что, видимо, связано с различным социально-экономическим положением в 1994 и 2017 г. Отсутствие возможности «расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня» на протяжении длительного времени усугубляет этот психологический паттерн. Вероятно, с этим связано понижение работоспособности в последние 12 мес у женщин с НС. В других исследованиях [25] выявлена сильная взаимосвязь между удовлетворенностью работой и здоровьем, особенно в отношении аспектов психического благополучия. Так, истощение (физическое и психическое) и НС — одни из наиболее часто отмечаемых проблем со здоровьем, ассоциированных с рабочей средой. Но воздействие только на один из механизмов не увеличивает сопротивляемости стрессорам рабочей среды.

Увеличение уровня семейного стресса среди женщин с НС характеризуется более частой болезнью/смертью близких, редкой возможностью отдохнуть в домашней обстановке. В 2017 г. на фоне снижения частоты конфликтов в семье женщины с НС чаще отмечали перемены в семейном положении. Недавние исследования [26] подчеркивают ценность стабильности семейных отношений, которые могут выступать буфером между важными событиями в семейной жизни и качеством сна. Высокая частота разводов, по данным Росстата [27], указывает на низкую значимость института брака в современной России. Сочетание этого феномена с негативными тенденциями в психосоциальной сфере — высоким уровнем стресса в семье и другими психосоциальными факторами (НС) только усугубляет этот

паттерн, приводя к утяжелению бремени кардиоваскулярной патологии [11, 28].

Изучение поведенческих факторов риска показало неблагоприятные статистически значимые тренды в увеличении частоты курения среди женщин в группах с хорошим сном и НС. Масштабное международное исследование [29] показало, что, несмотря на глобальное снижение частоты курения, потребление табака растет в ряде развивающихся стран, в том числе в России. При этом в нашем исследовании НС ассоциированы с более высокой частотой неуспешности попыток ухода от курения. Недавнее изучение этого вопроса [30] показало необходимость «когнитивно-поведенческой» коррекции нарушений сна при отказе от курения для предотвращения неудач.

Наше исследование выявило, что хороший сон является предиктором изменения пищевого поведения в сторону здорового питания, а НС связаны с низкой приверженностью к диетическому плану. Получены данные, что депривация сна детерминирует неблагоприятное пищевое поведение и тем самым увеличивает 10-летний сердечно-сосудистый риск [31].

НС связаны с более низкой физической активностью в сравнении с хорошим сном среди женщин 25—44 лет. В динамике доля женщин с НС и низкой физической активностью только растет, при этом 1/4 опрошенных осознают это. То, что физически активные женщины спят больше и лучше, чем малоподвижные, установлено и другими исследователями [32]. При этом подчеркивается независимость взаимосвязи НС, самооценки здоровья с уровнем физической активности [33], как и тот факт, что физические упражнения могут уменьшать как симптомы плохого сна, так и депрессии [34].

Недавние публикации, показали, что современная повестка здравоохранения развитых стран диктует концепцию синергии здорового сна и улучшения здоровья на индивидуальном и популяционном уровнях совместно с экономическим обоснованием снижения затрат [16]. Концепция здорового сна определяет важность образовательной функции. Необходимо сдвигать фокус терапевтического эффекта от медикаментозного лечения симптомов и

дисфункций к продвижению здоровья и профилактических акций.

По итогам настоящего исследования были сделаны следующие выводы:

1. Распространенность НС в открытой популяции среди женщин 25—44 лет в динамике с 1994 по 2017 г. снизилась с 59,6 до 47,3%. Сократилась доля женщин с НС, которые считали себя не совсем здоровыми или больными.

2. Большинство женщин с НС (57%) считали высокой вероятностью заболеть серьезной болезнью в ближайшие 5—10 лет. Но только 7% женщин с НС занимались регулярными профилактическими проверками. В 1994 г. их доля была еще меньше (5,1%).

3. К 2017 г. женщины с НС стали чаще обращаться за медицинской помощью при заболеваниях сердца. В вопросах диагностики они предпочитали провести более тщательное обследование и получить мнение сторонних специалистов. Доля удовлетворенных медицинским обслуживанием к 2017 г. увеличилась, но не превышала 13%.

4. В случае недомогания на рабочем месте к врачу обращалась только 1 из 10 женщин, как и в 1994 г. Интенсивность труда женщин молодого возраста с НС была выше в сравнении с хорошим сном; женщины этой группы чаще (более 40%) выполняли дополнительную работу, имели более высокую ответственность.

5. Увеличение уровня семейного стресса среди женщин с НС характеризовалось более частой болезнью/смертью близких, редкой возможностью отдохнуть в домашней обстановке. В 2017 г. на фоне снижения частоты конфликтов в семье женщины с НС чаще отмечали перемены в семейном положении.

6. Изучение поведенческих факторов риска показало неблагоприятные статистически значимые тренды в увеличении частоты курения. НС связаны с низкой приверженностью к диетическому плану, более низкой физической активностью в сравнении с хорошим сном. В динамике доля женщин с НС и низкой физической активностью увеличилась.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hsu YW, Ho CH, Wang JJ, Hsieh KY, Weng SF, Wu MP. Longitudinal trends of the healthcare-seeking prevalence and incidence of insomnia in Taiwan: An 8-year nationally representative study. *Sleep Medicine*. 2013;14(9):843-849. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.02>
- Kronholm E, Partonen T, Laatikainen T, Peltonen M, Härmä M, Hublin C, Kaprio J, Aro AR, Partinen M, Fogelholm M, Valve R, Vahtera J, Oksanen T, Kivimäki M, Koskenvuo M, Sutela H. Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples. *J Sleep Res*. 2008;17(1):54-62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00627.x>
- Ford E, Cunningham T, Giles W, Croft J. Trends in insomnia and excessive daytime sleepiness among US adults from 2002 to 2012. *Sleep Medicine*. 2015;16(3):372-378. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.008>
- Michal M, Wiltink J, Kirschner Y, Schneider A, Wild PS, Münzel T, Blettner M, Schulz A, Lackner K, Pfeiffer N, Blankenberg S, Tschan R, Tuin I, Beutel ME. Complaints of Sleep Disturbances Are Associated with Cardiovascular Disease: Results from the Gutenberg Health Study. *PLoS ONE*. 2014;9(8):104324. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104324>
- Budhiraja R, Roth T, Hudgel DW, Budhiraja P, Drake CL. Prevalence and polysomnographic correlates of insomnia comorbid with medical disorders. *Sleep*. 2011;34:859-867. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1114>

6. Lateef T, Swanson S, Cui L, Nelson K, Nakamura E, Merikangas K. Headaches and sleep problems among adults in the United States: findings from the National Comorbidity Survey-Replication Study. *Cephalalgia*. 2011;31:648-653. <https://doi.org/10.1177/0333102410390395>
7. Kim J, Kim K, Cho K, Yoo K, Kwon J, Park E. The association between sleep duration and Self-Rated Health in the Korean general population. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2013;9(10):1057-1064. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3082>
8. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Панов Д.О. Изучение на основе программы ВОЗ «MONICA» информированности и отношения к своему здоровью у женщин в возрасте 25—64 лет в Новосибирске. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2010;25(4):131-137. [Gafarov VV, Pak V, Gagulin IV, Gafarova AV, Panov DO. Epidemiological research in frames of the WHO program «MONICA» — awareness and attitude towards preventive measures and health in women aged 25—64 years in Novosibirsk. *Sibirian Medical Journal (Tomsk)*. 2010;25(4):131-137. (In Russ.)].
9. WHO MONICA Project prepared by Kuulasmaa K. *Baseline population survey data book*. Helsinki: MONICA Memo 178 A; 1990.
10. WHO MONICA psychosocial optional study. *Suggested measurement instruments*. Copenhagen: World Health Organization; 1988.
11. Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Нарушения сна и риск артериальной гипертензии и инсульта в открытой популяции среди женщин 25—64 лет в России/Сибири (популяционное исследование — программа ВОЗ «Monica-psychosocial»). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(5):86-90. [Gafarov VV, Panov DO, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV. Sleep disorders and the risk of arterial hypertension and stroke in open female population 25—64 year old in Russia/Siberia (populational study — WHO program «Monica-psychosocial»). *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2017;16(5):86-90. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-86-90>
12. Ford ES, Wheaton AG, Cunningham TJ, Giles WH, Chapman DP, Croft JB. Trends in Outpatient Visits for Insomnia, Sleep Apnea, and Prescriptions for Sleep Medications among US Adults: Findings from the National Ambulatory Medical Care Survey 1999—2010. *Sleep*. 2014;37(8):1283-1293. <https://doi.org/10.5665/sleep.3914>
13. Schlack R, Napke U, Maske U, Busch M, Cohrs S. Frequency and distribution of sleep problems and insomnia in the adult population in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *English version of Bundesgesundheitsbl*. 2013;56:740-748. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1689-2>
14. Blümel JE, Cano A, Mezones-Holguín E, Barón G, Bencosme A, Benítez Z, Bravo LM, Calle A, Flores D, Espinoza MT, Gómez G, Hernández-Bueno JA, Laribezoa F, Martino M, Lima S, Monterrosa A, Mostajo D, Ojeda E, Onatra W, Sánchez H, Tserotas K, Vallejo MS, Witis S, Zúñiga MC, Chedraui P. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas*. 2012;72(4):359-366. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.05.011>
15. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Панов Д.О. Половые различия в информированности и отношении к своему здоровью как субъективно-объективный показатель здоровья населения в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная», НАРПЕЕ). *Терапевтический архив*. 2015;1(87):14-26. [Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV, Panov DO. Gender differences in health awareness and attitudes as a subjective-objective health index in the population of Russia/Siberia (WHO MONICA-psychosocial program, НАРПЕЕ project). *Terapevicheskij arhiv*. 2015;1(87):14-26. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587114-26>
16. Buysse D. Sleep Health: Can We Define It? Does It Matter? *Sleep*. 2014;37(1):9-17. <https://doi.org/10.5665/sleep.3298>
17. Canivet C, Nilsson PM, Lindeberg S, Karasek R, Östergren PO. Insomnia increases risk for cardiovascular events in women and in men with low socioeconomic status: A longitudinal, register-based study. *Journal of Psychosomatic Research*. 2014;76(4):292-299. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.02.001>
18. Narayanan S, Potthoff P, Guether B. *Prevalence of INSOMNIA in Europe. A Comparison of Six Countries*. Report of The TNS European Healthcare (Online) Access Panel; 2013. Ссылка активна на 18.01.18. Available from: <https://www.pharmaevidence.com/ep/european-healthcare-access-panel-ehp/>
19. Guo J, Liu C, Wang X, Qu Z, Zhang W, Zhang X. Relationships between depression, pain and sleep quality with doctor visits among community-based adults in north-west China. *Public Health*. 2017;147:30-38. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.01.031>
20. Heo YS, Sei-Jin Chang SJ, Park SG, Leem J, Jeon SH, Lee BJ, Rhee KY, Kim HC. Association between Workplace Risk Factor Exposure and Sleep Disturbance: Analysis of the 2nd Korean Working Conditions Survey. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*. 2013;25:41. <https://doi.org/10.1186/2052-4374-25-41>
21. Caldwell J, Knapik JJ, Lieberman HR. Trends and factors associated with insomnia and sleep apnea in all United States military service members from 2005 to 2014. *J Sleep Res*. 2017;26(5):665-670. <https://doi.org/10.1111/jsr.12543>
22. Palmer KT, D'Angelo S, Harris EC, Linaker C, Sayer AA, Gale CR, Evandrou M, van Staa T, Cooper C, Coggon D. Sleep disturbance and the older worker: findings from the Health and Employment after Fifty study. *Scand J Work Environ Health*. 2017;43(2):136-145. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3618>
23. Huang Y, Xu S, Hua J, Zhu D, Liu C, Hu Y, Liu T, Xu D. Association between job strain and risk of incident stroke: A meta-analysis. *Neurology*. 2015;85(19):1648-1654. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002098>
24. Gafarov V, Panov D, Gromova E, Gagulin I, Gafarova A. Myocardial infarction and stroke: 16-year risk and stress at work in open population of 25—64-year-old women in Russia/Siberia (WHO MONICA — psychosocial program). *Russian Journal of Cardiology*. 2016;132(4Eng.):135-140. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-eng-135-139>
25. Framke E, Sørensen O, Pedersen J, Rugulies R. Effect of a participatory organizational-level occupational health intervention on job satisfaction, exhaustion and sleep disturbances: results of a cluster randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2016;16:1210. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3871-6>
26. Malatras J, Luft I, Sokolowski K, Israel A. Family stability as a moderator of the relationship between family life changes and sleep behavior. *Open Journal of Preventive Medicine*. 2012;2:149-156. <https://doi.org/10.4236/ojpm.2012.22022>
27. *Новосибирская область. 2015 г.: краткий статистический сборник*. Территориальный орган Росстата по Новосибирской области. Новосибирск: Новосибирскстат; 2016. Доступно по: [http://novosibstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/novosibstat/ru/publications/official_publications/electronic_versions/\[Novosibirsk region. 2015. A brief statistical compilation. Territorial branch of Rosstat in the Novosibirsk region. Novosibirsk: Novosibirskstat; 2016. Available from: http://novosibstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/novosibstat/ru/publications/official_publications/electronic_versions/ \(In Russ.\)\].](http://novosibstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/novosibstat/ru/publications/official_publications/electronic_versions/[Novosibirsk region. 2015. A brief statistical compilation. Territorial branch of Rosstat in the Novosibirsk region. Novosibirsk: Novosibirskstat; 2016. Available from: http://novosibstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/novosibstat/ru/publications/official_publications/electronic_versions/ (In Russ.)].)
28. Birditt KS, Newton N, Hope S. Implications of marital/partner relationship quality and perceived stress for blood pressure among older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2014;69(2):188-98. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbs123>
29. Ng M, Freeman M, Fleming T, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, Wollum A, Sanman E, Wulf S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. Smoking Prevalence and Cigarette Consumption in 187 Countries, 1980—2012. *JAMA*. 2014;311(2):183-192. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284692>
30. Fucito LM, Redeker NS, Ball SA, Toll BA, Ikomi JT, Carroll KM. Integrating a Behavioural Sleep Intervention into Smoking Cessation Treatment for Smokers with Insomnia: A Randomised Pilot Study. *Journal of smoking cessation*. 2014;9(1):31-38. <https://doi.org/10.1017/jsc.2013.19>
31. Doo M, Kim Y. Sleep duration and dietary macronutrient consumption can modify the cardiovascular disease for Korean women but not for men. *Lipids Health Dis*. 2016;15:17. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0170-7>
32. Murray K, Godbole S, Natarajan L, Full K, Hipp JA, Glanz K, Mitchell J, Laden F, James P, Quante M, Kerr J. The relations between sleep, time of physical activity, and time outdoors among adult women. *PLoS One*. 2017;12(9):0182013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182013>
33. Cho K. Sleep Duration and Self-Rated Health are Independently Associated with Physical Activity Level in the Korean Population. *Iran J Public Health*. 2014;43(5):590-600.
34. Dolezal BA, Neufeld EV, Boland DM, Martin JL, Cooper CB. Interrelationship between Sleep and Exercise: A Systematic Review. *Advances in Preventive Medicine*. 2017;14. <https://doi.org/10.1155/2017/1364387.1364387>

<https://doi.org/10.17116/jnevro20181184255>

Патофизиологические аспекты функционирования системы нейроэндокринной регуляции при синдроме обструктивного апноэ сна

И.М. МАДАЕВА*, О.Н. БЕРДИНА, Л.Ф. ШОЛОХОВ, Н.В. СЕМЕНОВА, Л.И. КОЛЕСНИКОВА

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Цель исследования. Выявить изменения показателей гипофизарно-тиреоидного звена, гипофизарно-гонадального, надпочечникового звеньев и пролактинергической системы и раскрыть патофизиологические аспекты функционирования системы нейроэндокринной регуляции у пациентов с тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). **Материал и методы.** Обследован 51 мужчина в возрасте 46—55 лет. Основную группу составили 37 пациентов с СОАС тяжелой степени с длительностью клинических проявлений синдрома апноэ сна $10,5 \pm 1,5$ года. В контрольную группу включили 14 мужчин без нарушений дыхания во время сна, сопоставимых по возрасту. Исследовали концентрацию тиреотропного гормона, свободного тироксина, свободного трийодтиронина, пролактина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, кортизола и тестостерона в сыворотке крови пациентов радиоиммунологическим методом с использованием тест-систем CIS-bioInternational (Франция) и анализатора Иммунотест-800. **Результаты.** У пациентов с тяжелой степенью СОАС отмечалось: уменьшение концентрации свободного тироксина и снижение активности тиреотропного гормона ($p < 0,001$), увеличение концентрации пролактина и кортизола ($p < 0,001$), снижение концентрации лютеинизирующего гормона и тестостерона по сравнению с контролем ($p < 0,001$). **Заключение.** Изменения концентрации гормонов гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-гонадной и надпочечниковой систем при тяжелой степени СОАС являются проявлением нарушений механизмов их саморегуляции и компенсации, что свидетельствует о дезадаптивных реакциях в системе нейроэндокринной регуляции.

Ключевые слова: сон, синдром апноэ, гипоксия, нейроэндокринная система, дизрегуляция, дизадаптация.

Pathophysiological aspects of neuro-endocrine regulation system in patients with obstructive sleep apnea syndrome

I.M. MADAEVA, O.N. BERDINA, L.F. SHOLOKHOV, N. SEMENOVA, L.I. KOLESNIKOVA

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian

Objective. To reveal the changes in the pituitary-thyroid, pituitary-gonadal, adrenal components and in the prolactinergic system of neuroendocrine regulation in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). **Material and methods.** The study involved 51 men aged 46—55 years. The main group (BG) included 37 patients with severe OSAS. The duration of clinical manifestations of OSAS was 10.5 ± 1.5 years. OSAS was verified on the basis of clinical and functional studies and polysomnographic monitoring in accordance with the AASM criteria (2014). The control group (CG) consisted of 14 age-matched men without sleep-disordered breathing. The body mass index in BG was 34.2 ± 1.8 compared to 28.2 ± 2.1 kg/m² in CG. Serum concentrations of thyroid-stimulating hormone (TTG), free thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), cortisol, prolactin, testosterone, luteonizing (LH) and follicle-stimulating (FSH) hormones were determined by the immunoradiological method using the standard DIA test system (Russia) and the analyzer «Immunotest-800». **Results.** Patients with severe OSAS had decreased concentration of free thyroxine (T4) and decreased activity of thyroid stimulating hormone (TSH) ($p < 0.001$), increased concentration of prolactin and cortisol ($p < 0.001$), decreased concentration of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) and testosterone compared to the controls ($p < 0.001$). **Conclusion.** The changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal system are a manifestation of disturbances of the mechanisms of self-regulation and compensation that indicates the presence of maladaptive reactions of the neuroendocrine system.

Keywords: sleep, apnea syndrome, hypoxia, pituitary-thyroid system, hypothalamic-pituitary-gonadal system, dysregulation, maladaptation.

Согласно теории П.К. Анохина, целостный организм объединяет множество слаженно взаимодействующих функциональных систем, обеспечивающих своей деятельностью гомеостаз и адаптацию

организма к окружающей среде, реализующуюся на его различных структурных уровнях [1]. Реализация адаптационных процессов на клеточном и молекулярном уровнях является базисным механизмом

адаптации организма в целом [2, 3]. В этих процессах активное участие принимает система нейроэндокринной регуляции.

В настоящее время имеется достаточно большое количество публикаций [4–9], посвященных взаимосвязи секреции различных гормонов и цикла сон—бодрствование при разных патологических состояниях. Известно, что секреция некоторых гормонов, оказывающих влияние на процесс сна, носит циркадианный характер, при этом нарушения сна сами по себе могут способствовать изменениям их концентрации [10–11].

Распространенным нарушением сна является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [12–14]. Гормональные изменения, возникающие у пациентов с СОАС, в первую очередь могут быть обусловлены повышением симпатической активности на фоне ночной гипоксемии и депривацией жизненно важных стадий сна — основных звеньев патогенеза СОАС. При этом они вызывают изменения в функционировании нейроэндокринной системы [15]. Несмотря на достаточное количество исследований, посвященных количественной стороне изменений гормонального статуса при СОАС, практически отсутствуют работы, посвященные оценке биологического значения этих изменений — являются ли они патогенетическими или саногенетическими.

Цель настоящего исследования — выявить изменения показателей гипофизарно-тиреоидного звена, гипофизарно-гонадального, надпочечникового звеньев и пролактинергической системы и раскрыть патофизиологические аспекты функционирования системы нейроэндокринной регуляции у пациентов с тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС).

Материал и методы

В исследование был включен 51 мужчина в возрасте 46–55 лет. Основную группу составили 37 пациентов с тяжелым течением СОАС и длительностью клинических проявлений $10,5 \pm 1,5$ года. В контрольную группу вошли 14 мужчин без нарушений дыхания во время сна, сопоставимых по возрасту с пациентами основной группы. Индекс массы тела в основной группе составил $34,2 \pm 1,8$ кг/м², в контрольной — $28,2 \pm 2,1$ кг/м². Диагноз «СОАС тяжелой степени» был поставлен на основании характерных жалоб (громкий храп, прерывистое дыхание, частые остановки дыхания в течение ночи, выраженная дневная сонливость) и результатов полисомнографии (ПСГ), проведенной в соответствии с критериями Международной классификации расстройств сна (2014) в Сомнологическом центре НЦ ПЗСРЧ с помощью системы GRASS-TELEFACTOR Twin PSG (Comet) с усилителем As 40 с интегрированным модулем для сна SPM-1 (США).

Исследование показателей системы нейроэндокринной регуляции проводилось в лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы. В качестве материала для гормонального исследования использовалась сыворотка крови. Забор крови производили из кубитальной вены с 7:00 до 8:00, натощак (спустя 12 ч после последнего приема пищи). Определение концентраций тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т₄), свободного трийодтиронина (Т₃), пролактина, лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), кортизола, тестостерона осуществляли иммунорадиологическим методом с использованием тест-системы CIS-bioInternational (Франция) и анализатора Иммунотест-800 в лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы НЦ ПЗСРЧ.

Все обследуемые были ознакомлены с протоколом исследования и подписали информированное согласие, разработанное в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.03. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НЦ ПЗСРЧ (протокол №2.1 от 17.07.12).

Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Excel («Microsoft», США) и пакета прикладных программ Statistica for Windows версии 6.0 («StatSoft», США) и BioStat в соответствии с методическими рекомендациями учебного пособия ИГМАПО [16], а также пособия С. Гланца «Медико-биологическая статистика» [17]. Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро—Уилка. Вычислялись следующие показатели: среднее арифметическое значение (*M*), стандартное отклонение (*SD*). Оценка уровня значимости осуществлялась с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента. Все различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ данных ПСГ-мониторинга выявил выраженные нарушения структуры сна у мужчин с СОАС, что в сочетании с характерными клиническими проявлениями (Международная классификация расстройств сна, 2014) позволяет сделать заключение о тяжелой степени и хроническом течении заболевания (**табл. 1**).

У пациентов с тяжелой степенью СОАС, характеризующейся высоким индексом апноэ/гипопноэ, выраженной гипоксией и грубой фрагментацией сна, установлены следующие изменения функционального состояния гипофизарно-тиреоидной си-

шению механизма саморегуляции, происходит срыв компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации. Такая реакция гипофизарно-тиреоидной системы свидетельствует о дезадаптивном процессе и, соответственно, начинающейся гипофункции щитовидной железы.

Изменения гипофизарно-гонадной и надпочечниковой систем нейроэндокринной регуляции у пациентов с тяжелой степенью СОАС в виде увеличения концентрации пролактина с одновременным снижением концентрации ЛГ и тестостерона, а также увеличение уровня кортизола свидетельствуют о большем напряжении со стороны пролактинергической и надпочечниковой систем и об истощении гонадотропной функции гипофиза. Следует добавить, что кортизол одним из первых включается в реакцию ответной реакции на действие стресс-факторов, среди которых ведущее место у пациентов с СОАС занимает ночная гипоксия [24]. Высокая концентрация пролактина вполне согласуется с тенденцией к снижению тестостерона, что наблюдается в обследуемой возрастной группе (46—55 лет). Этот факт свидетельствует о некотором тормозящем эффекте пролактина на мужские половые железы. Подобная обратная взаимосвязь соответствует классическим представлениям о влиянии повышенных концентраций пролактина на депрессию биосинтеза и секрецию гонадолиберина гипоталамусом, описанным еще М. Molitch в 1995 г. Однако в настоящей работе также показана обратная взаимосвязь между половыми и гонадотропными гормонами.

Полученные нами данные вполне согласуются с результатами, полученными R. Luboshitzky [25].

Ранее нами дискутировался вопрос о дополнительном назначении заместительной тестостерон-терапии у пациентов с синдромом апноэ и андрогенодефицитом [26], поскольку эта патология также сопровождается ухудшением эректильной функции наряду с увеличением массы тела.

Резюмируя все вышеизложенное, следует подчеркнуть, что описанные изменения функционирования нейроэндокринной системы у пациентов с тяжелой формой СОАС формируют общий механизм дизрегуляторной патологии по Г.Н. Крыжановскому [2].

Рассматривая СОАС как дизрегуляторную патологию, выявленные изменения гормонального статуса при тяжелой степени этого синдрома можно трактовать как нарушение механизмов саморегуляции и компенсации гипофизарно-тиреоидного, гипофизарно-гонадального и надпочечникового звеньев системы нейроэндокринной регуляции. Все это свидетельствует о дезадаптивных реакциях со стороны нейроэндокринной системы, обуславливающих постепенное преобладание патогенетических механизмов над саногенетическими.

Исследование проведено в рамках госбюджетной темы НИР.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Судаков К.В. Итоги и перспективы развития теории функциональных систем. *Вестник РАМН*. 2009;8:3-11. [Sudakov KV. Results and prospects of development of the theory of functional systems. *Vestnik RAMN*. 2009;8:3-11. (In Russ.)].
2. Дизрегуляторная патология. Руководство для врачей и биологов. Под ред. Крыжановского Г.Н. М.: Издательство Медицина; 2002. [Dizregulya cionnaya patologiya. Rukovodstvo dlya vrachej i biologov. Pod red. Kryzhanovskogo G.N. M.: Medicina; 2002 (In Russ.)].
3. Савилов Е.Д., Жданова С.Н., Савилова Е.Е. Использование адаптационных реакций в качестве критерия оценки состояния здоровья. *Гигиена и санитария*. 2002;4:72-73. [Savilov ED, Zhdanova SN, Savilova EE. Use of adaptive reactions as criterion for evaluation of the state of health. *Gigiena i sanitariya*. 2002;4:72-73. (In Russ.)].
4. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2001;86(8):3787-3794. <https://doi.org/10.1210/jeem.86.8.7778>
5. Мадаева И.М., Шевырталова О.Н., Мадаев В.В. Применение доксилана при инсомнии у пациентов с артериальной гипертензией. *Consilium Medicum*. 2009;11(9):69-72. [Madaeva IM, Shevyrtalova ON, Madaev VV. Application of a doxsilamin at insomnia patient's with arterial hypertension. *Consilium Medicum*. 2009;11(9):69-72. (In Russ.)].
6. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, Miller MA. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008;31(5):619-626.
7. Cizza G, de Jonge L, Piaggi P, Mattingly M, Zhao X, Lucassen E, Rother KI, Sumner AE, Csako G; NIDDK Sleep Extension Study. Neck circumference is a predictor of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in short-sleeping obese men and women. *Metabolic Syndrome Related Disorders*. 2014;12(4):231-241. <https://doi.org/10.1089/met.2013.0093>
8. Струева Н.В., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В., Мельниченко Г.А. Ожирение и сон. *Ожирение и метаболизм*. 2013;10(3):11-18. [Strueva NV, Poluektov MG, Savel'eva LV, Mel'nichenko GA. Obesity and sleep. *Ozhirenie i metabolizm*. 2013;10(3):11-18. (In Russ.)].
9. Полуэктов М.Г., Аристакесян Е.А., Бузунов Р.В., Ватаев С.И., Голенков А.В., Гольбин А.Ц., Завалко И.М., Ковальзон В.М., Колесникова Л.И., Коробельникова Е.А., Левин О.С., Литвин А.Ю., Ляшенко Е.А., Мадаева И.М., Михайлов В.А., Мустафаев Д.М., Оганесян Г.А., Пальман А.Д., Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. *Сомнология и медицина сна*. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. Полуэктова М.Г. М. 2016 [Poluektov MG, Aristakesyan EA, Buzunov RV, Vataev SI, Golenkov AV, Gol'bin AC, Zavalko IM, Koval'zon VM, Kolesnikova LI, Korabel'nikova EA, Levin OS, Litvin AYU, Lyashenko EA, Madaeva IM, Mihajlov VA, Mustafaev DM, Oganesyans GA, Pal'man AD, Pigarev IN, Pigareva ML. *Somnologia i medicina sna*. Nacional'noe rukovodstvo pamyati A.M. Vejnai i Ya.I. Levina. Pod red. Poluektova M.G. M. 2016. (In Russ.)].
10. Swanson CM1, Shea SA, Stone KL, Cauley JA, Rosen CJ, Redline S, Karsenty G, Orwoll ES. Obstructive sleep apnea and metabolic bone disease: insights into the relationship between bone and sleep. *Journal of Bone Mineral Research*. 2015;30:199-211.

11. Gonnissen HK, Hulshof T, Westerterp-Plantenga MS. Chronobiology, endocrinology, and energy- and food-reward homeostasis. *Obesity Reviews*. 2013;14:405-416.
12. Тардов М.В. Храп и синдром обструктивного апноэ во сне. *Русский медицинский журнал*. 2011;6:415-420. [Tardov MV. Snore and sleep apnea. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2011;6:415-420. (In Russ.)].
13. Кунельская Н.Л., Тардов М.В., Ивойлов А.Ю., Архангельская И.И., Заоева З.О., Кондрашина В.В. Синдром обструктивных апноэ сна: возрастные аспекты. *Медицинский совет*. 2014;3:67-69. [Kunel'skaja NL, Tardov MV, Ivojlov AJu, Arhangel'skaja II, Zaoeva ZO, Kondrashina VV. Sleep apnea syndrome and aging aspects. *Meditsinskij sovet*. 2014;3:67-69. (In Russ.)].
14. Лышова О.В., Смольянинов С.В., Иванникова Л.В., Белянский В.М. Синдром апноэ сна у мужчин с артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением и метаболическими нарушениями: клинические ассоциации. *Медицинский вестник МВД*. 2012;2(57):19-23. [Lyshova OV, Smolyaninov SV, Ivannikova LV, Belyansky VM. A sleep apnea syndrome at men with arterial hypertension, an abdominal obesity and metabolic disturbances: clinical associations. *Medicinskij vestnik MVD*. 2012;2(57):19-23. (In Russ.)].
15. Chopra S, Rathore A, Younas H, Pham LV, Gu C, Beselman A, Kim Y, Wolfe RR, Perin J, Polotsky VY, Jun JC. Obstructive Sleep Apnea Dynamically Increases Nocturnal Plasma Free Fatty Acids, Glucose, and Cortisol During Sleep. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2017;102(9):3172-3181. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00619>
16. Алферова М.А., Михалевич И.М., Рожкова Н.Ю. *Основы прикладной статистики (использование Excel в медицинских исследованиях)*. Учебное пособие, выпуск II (издание 3, стереотипное). Иркутск: ИГИУВ; 2007.
17. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Пер. с англ. М.: Практика; 1998.
18. Петунина Н.А. Гипотиреоз; первичный, центральный, периферический. Подходы к диагностике и лечению. *Consilium medicum Ukraina*. 2007;1(3):26-30. [Petunina NA. Hypothyroidism; primary, central, peripheral. Approaches to diagnostics and treatment. *Consilium medicum Ukraina*. 2007;1(3):26-30. (In Russ.)].
19. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабилова Ф.М., Мазурина Н.В. *Синдром гипотиреоза в практике интерниста*. Методическое пособие для врачей. Под ред. Мельниченко Г.А. М. 2002. [Troshin EA, Alexandrova GF, Abdulkhabirova FM, Mazurina NV. *Syndrome of hypothyroidism in internist practice. A methodical manual for doctors*. Pod red. Melnichenko G.A. M. 2002. (In Russ.)].
20. Petrone A, Mormile F, Bruni G, Quartieri M, Bonsignore MR, Marrone O. Abnormal thyroid hormones and non-thyroidal illness syndrome in obstructive sleep apnea, and effects of CPAP treatment. *Sleep Medicine*. 2016;23:21-25. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.07.002>
21. Bozkus F, Dikmen N, Güngör G, Samur A. The effect of obstructive sleep apnea syndrome and hypothyroidism to intima-media thickness of carotid artery. *Sleep Breathing*. 2017;21(1):31-36. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1384-2>
22. Mete T, Yalcin Y, Berker D, Ciftci B, GuvenFirat S, Topaloglu O, CinarYavuz H, Guler S. Relationship between obstructive sleep apnea syndrome and thyroid diseases. *Endocrine*. 2013;44(3):723-728. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9927-9>
23. Takeuchi S, Kitamura T, Ohbuchi T, Koizumi H, Takahashi R, Hohchi N, Suzuki H. Relationship between sleep apnea and thyroid function. *Sleep Breathing*. 2015;19(1):85-89. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-0966-0>
24. Goncharova ND, Chigarova OA, Oganyan TE. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal system to repeated moderate psychoemotional stress exposure is associated with behavioral parameters. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2017;163(1):95-98. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3746-6>
25. Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Lavie P. Pituitary-gonadal function in men with obstructive sleep apnea. The effect of continuous positive airways pressure treatment. *Neuro Endocrinology Letters*. 2003;24(6):463-467.
26. Мадаева И.М., Бердина О.Н., Семенова Н.В., Мадаев В.В., Гутник И.Н., Колесникова Л.И. Влияние СРАР-терапии на показатели эректильной функции во время сна и уровень тестостерона у мужчин с синдромом апноэ сна. *Урология*. 2017;2:93-99. [Madaeva IM, Berdina ON, Semenova NV, Madaev VV, Gutnik IN, Kolesnikova LI. Influence of CPAP-therapy on indicators of erectile function during sleep and testosterone level at men with apnea syndrome. *Urologiya*. 2017;2:93-99. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/urol.2017.21.93-98>

Сравнительное исследование эффективности личностно-ориентированной (реконструктивной) и когнитивно-поведенческой психотерапии при тревожных расстройствах невротического уровня с инсомнией

Т.А. КАРАВАЕВА, В.А. МИХАЙЛОВ*, А.В. ВАСИЛЬЕВА, С.В. ПОЛТОРАК, А.Ю. ПОЛЯКОВ,
Т.В. МОРГАЧЕВА, Н.Ю. САФОНОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Изучение эффективности личностно-ориентированной (реконструктивной) (ЛОРП) и когнитивно-поведенческой психотерапии у больных с тревожными расстройствами невротического уровня с инсомнией. **Материал и методы.** Обследованы 98 больных с расстройствами, которые по МКБ-10 относятся к рубрикам F 40.0; F40.1; F41.0; F41.1; F48.0. Обследование осуществлялось с помощью клинического метода с использованием психопатологических шкал, экспериментально-психологического метода и полисомнографического исследования. **Результаты и заключение.** Выявлены феноменологические особенности диссомнических нарушений, характерных для пациентов с тревожными расстройствами невротического уровня и их связь с типами внутриличностного конфликта. Представлена количественная характеристика динамики симптоматических жалоб, уровня тревоги и нарушений сна. Доказано, что эффективными оказываются как когнитивно-поведенческая психотерапия, так и ЛОРП. При этом ЛОРП приводит к более выраженному и стойкому результату. Сделан вывод, что это обусловлено патогенетической направленностью терапевтического воздействия, затрагивающего когнитивную, эмоциональную, поведенческую сферы, разрешающего внутриличностные противоречия, лежащие в основе формирования невротических нарушений.

Ключевые слова: сон, личностно-ориентированная (реконструктивная) психотерапия, когнитивно-поведенческая психотерапия, невротические расстройства, инсомния, нарушения сна, полисомнография.

A comparative study of the efficacy of personality-oriented (reconstructive) and cognitive-behavioral psychotherapy in neurotic anxiety disorders with insomnia

T.A. KARAVAEVA, V.A. MIKHAILOV, A.V. VASILEVA, S.V. POLTORAK, A.YU. POLYAKOV, T.V. MORGACHEVA,
N.Y. SAFONOVA

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Objective. To study personality-oriented (reconstructive) and cognitive-behavioral psychotherapy in patients with neurotic anxiety disorders with insomnia. **Material and methods.** Ninety-eight patients with disorders coded in ICD-10 as F 40.0; F40.1; F41.0; F41.1; F48.0 were studied. Clinical, psychometric, experimental-psychological methods and polysomnography were used. **Results and conclusion.** Phenomenological insomnia types characteristic of neurotic anxiety disorders and their relationship with types of intrapersonal conflicts are described. A quantitative analysis of the dynamics of symptomatic complains, anxiety level, and insomnia is presented. The efficacy of the both psychotherapeutic treatments is shown. However the personality oriented (reconstructive) psychotherapy has demonstrated better and more stable results. This can be explained first of all by its pathogenesis-oriented nature and involvement of the cognitive emotional and behavioral spheres as well as the resolution of the intrapersonal conflicts, which are the cornerstone of neurotic disorders.

Keywords: sleep, cognitive-behavioral psychotherapy, personality-oriented (reconstructive) psychotherapy, neurotic disorders, insomnia, sleep disorders, polysomnography.

Введение

Тревожные расстройства невротического уровня характеризуются высокой распространенностью, которая повышается во всем мире [1–6]. Отмечают-

ся также частота коморбидности этих нарушений с другими формами клинических патологий, а также недостаточная эффективность медикаментозного лечения. Последнее определяет актуальность исследований, направленных на поиск оптимального со-

отношения медикаментозного и немедикаментозного подходов в терапии.

Соотношение медикаментозного и немедикаментозного воздействий в терапии невротических расстройств должно определяться в каждом конкретном случае. С одной стороны, оно зависит от личности пациента, патогенеза, особенностей симптоматики, стадии заболевания, воздействий окружающей среды, с другой — от имеющихся фармакологических возможностей, профессиональных представлений медицинского сообщества и состояния соответствующих научно-практических разработок [7—11].

Учитывая важность и преобладание в патогенезе невротических расстройств психологических факторов, в качестве одного из основных методов в сложном терапевтическом комплексе является психотерапия, представленная в современной лечебной практике десятками методов, убедительная оценка эффективности которых чрезвычайно сложна в связи с неразработанностью общей теории психотерапии, трудностью выполнения принципов доказательности в исследованиях и неоднозначностью критериев оценки эффективности психотерапии [2, 3, 12, 13].

Нарушения сна (диссомнический синдром) являются одним из наиболее частых клинических проявлений, коррелирующих с тревожными нарушениями при невротических расстройствах [14, 15]. В ранних работах, посвященных изучению неврозов, некоторые авторы [16—19] считали, что нарушения сна — обязательное проявление, которое характеризуется «полиморфизмом, динамичностью и зависимостью степени клинических проявлений от субъективной жесткой установки больного относительно «необходимой» длительности и глубины сна».

Цель настоящего исследования — оценка эффективности личностно-ориентированной (реконструктивной) (ЛОРП) и когнитивно-поведенческой психотерапии у больных с тревожными расстройствами невротического уровня и инсомнией.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева.

Критерии включения пациентов в исследование были следующие: наличие информированного согласия; дееспособность; возраст 18—65 лет; свободное владение русским языком; наличие тревожного расстройства невротического уровня с диссомническими нарушениями. *Критериями не включения* являлись: возраст моложе 18 и старше 65 лет; наличие умеренных и выраженных когнитивных рас-

стройств; сопутствующая (другая) значимая психическая и соматическая патология (другие тяжелые соматические заболевания); беременность; наличие синдрома обструктивного апноэ сна (индекс апноэ/гипопное более 5), синдрома беспокойных ног либо периодических движений конечностей, пароксизмальных состояний и ночной эпилепсии; объективная регистрация хорошего сна, что наблюдается при псевдоинсомнии; отсутствие информированного согласия.

Первичная выборка состояла из 110 стационарных пациентов с верифицированным диагнозом «тревожные расстройства невротического уровня с инсомнией», согласно критериям МКБ-10 (рубрики F40.0; F40.1; F41.0; F41.1; F48.0). После оценки критериев включения и исключения из исследования выбыли 12 пациентов: 6 имели индекс апноэ/гипопное более 5, у 4 была зарегистрирована пароксизмальная ночная активность, у 2 отмечалась псевдоинсомния. Таким образом, в группу исследования вошли 98 пациентов: 39 (39,7%) мужчин и 59 (60,3%) женщин.

Исследование проводилось в 3 этапа:

— 1-й этап (диагностический) включал проверку соответствия критериям включения/невключения, клиничко-диагностическое интервью, сбор медико-демографических данных, психодиагностическое исследование, проведение полисомнографии (ПСГ);

— на 2-м этапе проводилась психотерапия, направленная на снижение тревожности и нормализацию сна;

— на 3-м этапе осуществлялись повторные клиническое, экспериментально-психологическое исследование и ПСГ, направленные на изучение динамики клинических изменений, уровня тревожности, нарушений сна.

Были использованы следующие методы исследования:

— клинический (клиничко-anamнестический, клиничко-психопатологический, клиничко-патогенетический) метод, дополненный психометрическими шкалами — опросником выраженности психопатологической симптоматики (Symptoms Check List-90 — SCL-90), определяющий выраженность жалоб, входящих в структуру 9 основных клинических шкал, и шкалой Гамильтона для оценки тревоги (Hamilton anxiety rating scale — HAM-A), направленной на выявление степени выраженности тревоги и динамики тревожного состояния у пациентов в процессе лечения;

— экспериментально-психологический метод, который включал субъективную оценку уровня выраженности клинической симптоматики и оценку интенсивности тревожных проявлений;

— ПСГ, которая позволила исключить пациентов с синдромом обструктивного апноэ, синдромом

беспокойных ног, ночной эпилепсией и псевдоинсомнией [16—24], а также оценить выраженность диссомнических нарушений и их динамику на фоне проводимой психотерапии. После проведения адаптационной ночи записывали ЭЭГ, ЭОГ, ЭМГ, ЭКГ, движения нижних конечностей, дыхательный поток, храп, грудное и брюшное дыхание, сатурация, положение тела. Анализ осуществлялся с критериями, предложенными группой экспертов под руководством А. Rechtschaffen и А. Kales. ПСГ проводили на 3-и и 40-е сутки исследования.

Диссомнический синдром был представлен различными типами нарушения сна. Чаще всего у пациентов с тревожными расстройствами невротического уровня выявлялась трудность засыпания из-за беспокоящих тревожных мыслей, усиления страхов, связанных с возможным ухудшением состояния в ночное время, повышенной чувствительности к незначительным раздражителям, воспроизведения актуальных личностных переживаний, ипохондрической фиксации на соматических ощущениях. Прерывистый или поверхностный сон часто сопровождался тревожными и кошмарными сновидениями, отсутствием чувства отдыха утром, вегетативными нарушениями.

При преобладании психастенических противоречий нарушения сна были выражены в меньшей степени, как основное можно выделить неспецифическое ухудшение качества сна.

При неврастеническом внутриличностном конфликте, как правило, встречались трудности засыпания вследствие тревожных руминаций, связанных с опасениями не выполнить предъявляемые к себе требования из-за дефицита сна. Имелась динамика диссомнических нарушений в течение недели при пятидневном графике работы. Лучшее качество сна приходилось на ночь с пятницы на субботу, пресомнические нарушения усиливались в воскресенье вечером (перед началом рабочей недели) из-за тревожных руминаций, связанных с профессиональной деятельностью. Категоричные требования к себе, повторные усилия по выполнению больших объемов работы вызывали нарушение ритма сон—бодрствование, когда чрезмерная активность в вечернее время усугубляла нарушение засыпания. Повышенная сонливость в дневное время заставляла этих пациентов ложиться спать в середине дня, что еще сильнее нарушало циркадианный ритм.

При истерических внутриличностных противоречиях и характерных особенностях пациентов пресомнические нарушения были связаны либо со страхом отхода ко сну из-за существующих интерперсональных конфликтов и сексуальной дисгармонии в партнерских отношениях. Часто отмечались интрасомнические нарушения, сопровождающиеся выраженными сенестопатическими, фобическими, вегетосоматическими проявлениями, возникающими

ми при пробуждении приступами паники с их последующей фобической переработкой [25]. Пациенты с истерическими особенностями были склонны аггравировать имеющиеся диссомнические нарушения с целью поиска сочувствия или манипуляциями близких.

Для изучения эффективности лечения все обследуемые методом простой рандомизации были разделены на две группы по 49 пациентов в каждой. По социально-демографическим показателям, клиническим показателям обе группы не имели существенных отличий и были сопоставимы.

Пациентам 1-й группы проводилась когнитивно-поведенческая психотерапия в течение 5 нед: 15 индивидуальных психотерапевтических встреч в режиме 3 раза в неделю по 50 мин. В процессе индивидуальной когнитивной психотерапии осуществлялась психообразовательная работа, включающая информацию о патогенезе невротических расстройств, а также оказывалось воздействие на иррациональные установки, лежащие в основе невротических нарушений (пациент обучался навыку их выявления и оспаривания), и на дисфункциональные убеждения, касающиеся представлений о сне [26], причинах инсомнии, способах ее коррекции (пациент обучался основам гигиены сна, приемам, направленным на самостоятельное определение имеющегося нервно-психического напряжения и его снятие), что в целом способствовало формированию системы рационального мышления, приводило к снижению общей тревожности, улучшению засыпания, повышению качества жизни [27].

Дополнительно использовались техники, направленные на тренировку сосредоточенного на актуальном моменте внимания (*англ. mindfulness*¹). В процессе тренинга пациента мотивировали к безоценочному (т.е. исключающему метакогнитивную переработку, лежащую в основе агипнофобии) принятию внешнего и внутреннего опыта, проживаемого в ситуации «здесь и сейчас». Децентрированное свободно плавающее внимание дает возможность воспринимать мысли как ментальные явления, а не как однозначное отражение объективной реальности, и не фиксироваться на оценивании происходящего. Дополнительно применялись техники сосредоточенного дыхания.

Мишенями когнитивно-поведенческой психотерапии для тревожных расстройств невротического уровня с инсомнией являлись: низкая толерантность к неопределенности; позитивные убеждения относительно беспокойства; отсутствие ориентации на решение проблем; когнитивное избегание; сверх-

¹Термин представляет трудности для перевода на русский язык, его полноценный перевод одним словом невозможен. Наиболее частый перевод — «осознанность» представляет его значение в несколько искаженном виде.

обобщение, касающееся суточных норм сна; нереалистичные представления о факторах, влияющих на сон (например, катастрофические представления о потребности в суточном сне, о том, что после бессонной ночи необходимо больше спать на следующий день, о пользе дневного сна) [28].

Пациентам 2-й группы была назначена ЛОРП, которая представляет собой развитие учения В.Н. Мясищева [3] о системе отношений, патогенетическом понимании невротических расстройств и глубокой психотерапии. ЛОРП проводилась в индивидуальной форме 3 раза в неделю в течение 5 нед, всего 15 занятий по 50 мин каждое.

ЛОРП направлена на восстановление нарушенной системы отношений больного через изучение специфики его личностных расстройств, анализ и осознание особенностей формирования системы отношений пациента, патогенной ситуации и невротического конфликта. Сбалансированное использование механизмов лечебного воздействия (конфронтация, эмоционально-корректирующий опыт и научение) позволяет изменять нарушенные отношения больного, учитывая три плоскости ожидаемых изменений (в когнитивной, эмоциональной и мотивационно-поведенческой сферах), а не только воздействовать на симптоматику или иррациональные установки [8].

В целом ЛОРП предполагает осознание связи «личность—ситуация—болезнь»; осознание интерперсонального плана собственной личности и генетического (исторического) плана. В эмоциональной сфере акцент делается на точном распознавании и вербализации собственных эмоций и их принятии; переживании заново и осознании прошлого эмоционального опыта, непосредственном переживании и осознании опыта психотерапевтического процесса и своего собственного; формировании более эмоционально позитивного отношения к себе. Задачей применительно к поведенческой сфере является формирование эффективной саморегуляции на основе адекватного, точного самопонимания и более эмоционально благоприятного отношения к себе.

Использование ЛОРП в лечении диссомнических расстройств не подразумевает конкретных симптом-центрированных интервенций. Однако именно благодаря своей патогенетической направленности ЛОРП способствует снижению гипервигилитета, внутреннего напряжения и нормализации сна, восстанавливая нарушенную систему значимых отношений и прорабатывая конфликтные переживания пациента, которые лежат в основе психической и вегетосоматической дезорганизации личности. Принятие и осознание ранее скрытых или искаженных действием психологических защит собственных противоречий с последующей проработкой эмоционального компонента конфликтных переживаний, а также отреагирование чувств, свя-

занных с фиксацией на психотравмирующих переживаниях, приводит к редукции внутреннего напряжения и его актуализации по типу ассоциативных связей при отходе ко сну и в содержании сновидений. Новые формы поведения, способствующие улучшению уровня социального функционирования и субъективной удовлетворенности прожитым днем, нормализуют ритуал отхода ко сну, усиливая тягу к засыпанию. Как указывает в своих работах В.Н. Мясищев [29]: «процесс изменения отношений сопровождается изменением симптомов, они как бы исчезают, тают... борьба с симптомами так же не нужна при правильной психотерапии, как она бесплодна при неправильной». Эти положения нашли подтверждение и развитие в ряде других работ [30, 31].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программы SPSS-19. Статистический метод включал исследование выборок на нормальность распределения, сравнительный анализ с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента, непараметрического *U*-критерия Манна—Уитни, а также критерия φ^* — углового преобразования Фишера.

Результаты и обсуждение

Выраженность психопатологической симптоматики по опроснику SCL-90 представлена в **табл. 1**. До начала лечения в обеих группах пациентов выраженность психопатологической симптоматики по опроснику SCL-90 была сопоставимой и превышала норму: общий симптоматический индекс (GSI), демонстрирующий умеренную тяжесть психопатологической симптоматики, составил $1,41 \pm 0,51$ и $1,34 \pm 0,42$ балла в 1-й и 2-й группах соответственно (норма $0,47 \pm 0,03$ балла); индекс проявлений симптоматики (PSI), отражающий широкий диапазон предъявляемых жалоб, — $60,46 \pm 11,91$ и $58,93 \pm 12,24$ балла (норма $21,39 \pm 2,02$ балла); индекс выраженности дистресса (PDSI), характеризующий уровень переживаний, связанных с болезнью, — $2,04 \pm 0,56$ и $1,96 \pm 0,39$ балла (норма $1,17 \pm 0,05$ балла). Наиболее выраженными были симптомы, относящиеся к шкалам опросника «тревожность», «фобии», «депрессивность», «соматизация» (достоверных различий по этим показателям между группами не выявили).

Сравнение результатов исследования выраженности психопатологической симптоматики до и после проведенного лечения показало значимое снижение выраженности психопатологических проявлений в обеих группах (**табл. 1**). Данные по всем клиническим шкалам и индексам до и после проведения психотерапии различались с высокой степенью статистической достоверности ($p < 0,001$), что подтверждает эффективность обоих видов приме-

Таблица 1. Эффективность лечения обследованных пациентов по шкалам опросника SCZ-90

Шкала	Эффективность лечения, %		Достоверность различий	
	1-я группа	2-я группа	U-критерий	p
SOM	50,6	59,2	897	0,818
O-C	45	59,6	828,4	0,406
INT	53,7	60,4	887,4	0,748
DEP	42,8	62,8	747,5	0,127
ANX	39,6	63,3	633	0,012
HOS	50,4	68,2	761	0,162
PHOB	44	66,2	797	0,276
PAR	48,2	55,7	920,4	0,973
PSY	60,7	71,3	906,6	0,878
DP	42,2	56,7	871,6	0,646
GSI	47,8	62,7	747	0,126
PSI	33,4	41,3	802	0,287
PDSI	20,7	36,2	511	0,001

Примечание. SOM — соматизация; O-C — обсессивность-компульсивность; INT — межличностная тревожность; DEP — депрессивность; ANX — тревожность; HOS — враждебность; PHOB — фобии; PAR — паранойальность; PSY — психотизм; DOP — шкала дополнительных значений; GSI — общий симптоматический индекс; PSI — индекс проявлений симптоматики; PDSI — индекс выраженности дистресса.

Таблица 2. Показатели НАМ-А (баллы) в двух группах пациентов до и после лечения

Группа	До лечения	После лечения	Достоверность различий до и после лечения		Эффективность лечения, %	Достоверность различий между группами	
			t-критерий	p		U-критерий	p
1-я	28,22±1,04	21,42±0,82	8,64	<0,001	25	488,5	<0,0014
2-я	26,38±1,09	13,18±0,88	12,82	<0,0012	48,9		

няемой психотерапии по показателю «общее симптоматическое улучшение». Однако более выраженная редукция психопатологической симптоматики ($p < 0,05$) была отмечена во 2-й группе, где применялась ЛОРП. Наиболее значимые различия между группами отмечались по шкалам «депрессивность», «тревожность», «фобии».

Как указывалось выше, выраженность и динамика тревоги как ведущего клинического синдрома изучалась с помощью шкалы НАМ-А (табл. 2). До психотерапии показатели НАМ-А были высокими в обеих группах ($p > 0,05$): 27,38±1,03 и 25,46±1,12 балла соответственно. После психотерапии они достоверно снизились ($p < 0,001$). Однако несмотря на то что у пациентов 1-й группы выраженность тревоги уменьшилась, она осталась достаточно высокой: 28,22±1,04 и 21,42±0,82 балла до и после лечения соответственно ($t=8,64$). У пациентов 2-й группы произошло существенно более значимое снижение тревоги ($p < 0,001$): с 26,38±1,09 до 13,18±0,88 балла ($t=12,82$).

В связи с полученными результатами большой интерес представляли данные ПСГ. Для пациентов с тревожными расстройствами невротического уровня были характерны следующие диссомнические нарушения: удлинение времени засыпания по сравнению с нормативными показателями (56,42±8,23 и 62,88±7,93 мин в 1-й и 2-й группах соответственно), увеличение частоты пробуждений в течение ночью

сна (фрагментация сна) (22,45±3,66 и 24,32±2,96 мин соответственно), уменьшение доли глубокого сна (3-я стадия фазы медленного сна) (14,26±3,48 и 13,83±2,76 мин), снижение индекса эффективности сна (58,56 и 60,23%). Приведенные показатели свидетельствуют, что выделенные группы больных были сравнимы и гомогенны по изучаемым характеристикам. После проведения психотерапии в обеих группах отмечалась положительная динамика показателей, отражающих качество и продолжительность сна. Показатели у пациентов 1-й группы (когнитивно-поведенческая психотерапия) имели достоверно значимые изменения, но не достигали нормативных значений, показатели 2-й группы (ЛОРП) практически приблизились к нормативным, достоверно отличаясь от показателей 1-й группы (табл. 3).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что при неврологических тревожных расстройствах, сопровождающихся нарушением сна, эффективными оказываются как когнитивно-поведенческая психотерапия, так и ЛОРП. Однако ЛОРП позволяет достичь более выраженного и стабильного улучшения состояния пациентов. Можно предположить, что это происходит за счет воздействия на глубинные интерперсональные структуры, затрагивающие не только симптоматический или адаптационный уровень, но и основные невротические механизмы, в том числе носящие и

Таблица 3. Показатели ПСГ в двух группах после лечения

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Общее время сна, мин	422,62±24,58	483,45±26,47	<0,051
Число ночных пробуждений	12,83±2,11	5,58±1,02	<0,009
Число циклов	3,86±1,01	4,78±1,12	<0,052
Эффективность сна, %	72,38±4,25	89,56±6,54	<0,010
Длительность дельта-сна, мин	89,46±8,65	122,42±10,32	<0,048
Доля дельта-сна в общем времени сна, мин	16,58±3,85	22,64±3,36	<0,046
Длительность бодрствования после засыпания, мин	18,24±3,02	8,12±2,88	<0,012
Доля бодрствования после засыпания в общем времени сна, мин	8,12±1,96	2,78±1,10	<0,008
Время засыпания, мин	28,32±3,32	10,19±2,23	<0,011

неосознаваемый характер. Это обусловлено в первую очередь патогенетической направленностью терапевтического воздействия, затрагивающего когнитивную, эмоциональную, поведенческую сферы, разрешающего внутриличностные противоречия, которые лежат в основе формирования невротических нарушений. Проведенное исследование дает основание подчеркнуть приоритет психотерапевтических методов в лечении невротических рас-

стройств тревожного уровня с диссомническим синдром по сравнению с медикаментозным воздействием и обосновывать целесообразность применения ЛОРП для обеспечения большей эффективности терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б. *Панические атаки (неврологические и психофизиологические аспекты)*. М.: Эйдос Медиа; 2004. [Vein AM, Dyukova GM, Vorob'eva OV, Danilov AB. *Panicheskie ataki (nevrologicheskie i psikhofiziologicheskie aspekty)*. М.: Eidos Media; 2004. (In Russ.)].
2. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторац С.В. Принципы и алгоритмы психофармакологического лечения тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств). *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2016;1:3-10. [Karavaeva TA, Vasil'eva AV, Poltorak SV. Printsipy i algoritmy psikhofarmakologicheskogo lecheniya trevozhnykh rasstroystv nevroticheskogo urovnya (trevozhno-fobicheskikh, panicheskogo i generalizovannogo trevozhnogo rasstroystv). *Obzornye psikhiiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2016;1:3-10. (In Russ.)].
3. Карвасарский Б.Д. *Неврозы*. Руководство для врачей. Изд. 2-е. М.: Медицина; 1990. [Karvasarskii BD. *Nevrozy*. Rukovodstvo dlya vrachei. Izd. 2-e. М.: Meditsina; 1990. (In Russ.)].
4. Batelaan NM, De Graaf R, Van Balkom AJ, Vollebergh WA, Beekman AT. Epidemiology of panic. *Tijdschr Psychiatr*. 2006;48(3):195-205. <https://doi.org/10.1017/s0033291706009007>
5. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(4):415-424. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.4.415>
6. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, Silove D. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980–2013. *International Journal of Epidemiology*. 2014;43:76-93. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu038>
7. *Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике)*. Под ред. Мосолова С.Н. М.: Социально-политическая мысль; 2012. [*Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroystv (dokazatel'naya meditsina — klinicheskoi praktike)*. Pod red. Mosolova S.N. М.: Sotsial'no-politicheskaya mysl'; 2012. (In Russ.)].
8. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторац С.В. Принципы и алгоритмы психотерапии тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств). *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2016;4:42-52. [Karavaeva TA, Vasil'eva AV, Poltorak SV. Printsipy i algoritmy psikhoterapii trevozhnykh rasstroystv nevroticheskogo urovnya (trevozhno-fobicheskikh, panicheskogo i generalizovannogo trevozhnogo rasstroystv). *Obzornye psikhiiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2016;4:42-52. (In Russ.)].
9. Корабельникова Е.А. Возможности коррекции инсомнии без применения снотворных препаратов. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;12:30-38. [Korabel'nikova EA. Vozmozhnosti korrektsii insomnii bez primeneniya snotvornyykh preparatov. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;12:30-38. (In Russ.)].
10. Полторац С.В., Караваева Т.А., Васильева А.В. Изменение соотношения психотерапии и фармакотерапии при невротических расстройствах во второй половине XX и начале XXI веков. *Вестник психотерапии*. 2013;47(52):29-37. [Poltorak SV, Karavaeva TA, Vasil'eva AV. Izmenenie sootnosheniya psikhoterapii i farmakoterapii pri nevroticheskikh rasstroistvakh vo vtoroi polovine KhKh i nachale KhKhI vekov. *Vestnik psikhoterapii*. 2013;47(52):29-37. (In Russ.)].
11. Соловьева А.Д. Нелекарственные методы лечения головной боли. Как защититься от ее многообразных форм и проявлений. *Медицина для всех*. 1998;4:10. [Solov'eva AD. Nelekarstvennye metody lecheniya glavnoi boli. Kak zashchitit'sya ot ee mnogoobraznykh form i proyavlenii. *Meditsina dlya vseh*. 1998;4:10. (In Russ.)].
12. Полуэктов М.Г. Клинический алгоритм диагностического и лечебного выбора при инсомнии. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;12:22-28. [Poluektov MG. Klinicheskii algoritm diagnosticheskogo i lechebnogo vybora pri insomnii. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;12:22-28. (In Russ.)].
13. Jacobs GD, Pace-Schott, EF, Stickgold, R, Otto MW. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med*. 2004;164:1888-1896. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.17.1888>
14. Ковров Г.В., Лебедев М.А., Палатов С.Ю., Меркулова Т.Б., Посохов С.И. Нарушения сна при тревожных и тревожно-депрессивных расстройствах. *РМЖ Медицинское обозрение*. 2015;10:530-535. [Kovrov GV, Lebedev MA, Palatov SYu, Merkulova TB, Posokhov SI. Narusheniya sna pri trevozhnykh i trevozhno-depressivnykh rasstroistvakh. *RMZh Meditsinskoe obozrenie*. 2015;10:530-535. (In Russ.)].
15. Рассказова Е.И., Тхостов А.Ш. *Клиническая психология сна и его нарушений*. М.: Смысл; 2012. [Rasskazova EI, Tkhostov ASH. *Klinicheskaya psikhologiya sna i ego narushenii*. М.: Smysl; 2012. (In Russ.)].

16. Ротенберг В.С. *Изменение сна при неврозах*. Тезисы докладов III Всероссийского съезда невропатологов и психиатров. М. 1974;2:125-128. [Rotenberg VS. *Izmenenie sna pri nevrozakh*. Tezisy dokladov III Vserossiiskogo s'ezda nevropatologov i psikhiatrov. M. 1974;2:125-128. (In Russ.)].
17. Тупицин Ю.Я. Лечение психогенных нарушений сна. *Журнал невропатологии и психиатрии*. 1973;73:5:742-745. [Tupitsin YuYa. *Lechenie psikhogennykh narushenii sna*. *Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii*. 1973;73:5:742-745. (In Russ.)].
18. Тупицин Ю.Я. Особенности клиники и патогенеза психогенных нарушений сна. *Журнал невропатологии и психиатрии*. 1971;71:8:1220-1224. [Tupitsin YuYa. *Osobennosti kliniki i patogenezа psikhogennykh narushenii sna*. *Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii*. 1971;71:8:1220-1224. (In Russ.)].
19. Шпак В.М. Применение при бессоннице кофеина и брома. *Врачебное дело*. 1954;4:310-313. [Shpak VM. *Primenenie pri bessonnitse kofeina i broma*. *Vrachebnoe delo*. 1954;4:310-313. (In Russ.)].
20. Левин Я.И. *Инсомния*. Избранные лекции по неврологии. Под ред. Голубева В.Л. М.: Эйдос Медиа; 2006. [Levin YaI. *Insomniya*. Izbrannye lektsii po nevrologii. Pod red. Golubeva VL. M.: Eidos Media; 2006. (In Russ.)].
21. Ковальзон В.М. *Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование—сон»*. Под ред. Ковальзон В.М. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2012. [Koval'zon VM. *Osnovy somnologii: fiziologiya i neirokhimiya tsikla «bodrstvovanie—son»*. Pod red. Koval'zon V.M. M.: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2012. (In Russ.)].
22. *Сомнология и медицина сна*. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Мед-форум; 2016. [Somnologia i meditsina sna. *Natsional'noe rukovodstvo pamyati AM. Veina i YaI. Levina*. Pod red. Poluektova M.G. M.: Med-forum; 2016. (In Russ.)].
23. Roy-Byrne PP, Craske G, Stein M. Panic disorder. *The Lancet*. 2006; 368(9540):1023-1032. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69418-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69418-x)
24. Васильева А.В., Вахренева О.А., Караваева Т.А., Чехлатый Е.И. Клинико-психопатологические особенности пациентов с неврастенцией и неврозоподобными резидуально-органическими расстройствами. *Вестник психотерапии*. 2014;51(56):105-124. [Vasil'eva AV, Vahreneva OA, Karavaeva TA, Chehlatyj EI. *Kliniko-psihopatologicheskie osobennosti pacientov s nevrasteniej i nevrozopodobnymi rezidual'no-organichesкими rasstrojstvami*. *Vestnik psihoterapii*. 2014;51(56):105-124. (In Russ.)].
25. Морозова Л.Г., Посохов С.И., Ковров Г.В. Особенности субъективной оценки при нарушении качества сна и бодрствования у больных с психофизиологической инсомнией. *Неврологический журнал*. 2011; 16(5):30-34. [Morozova LG, Posokhov SI, Kovrov GV. *Osobennosti sub'ektivnoi otsenki pri narushenii kachestva sna i bodrstvovaniya u bol'nykh s psikhofiziologicheskoi insomniei*. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;16(5):30-34. (In Russ.)].
26. Рассказова Е.И., Тхостов А.Ш. *Клиническая психология сна и его нарушений*. М.: Смысл; 2012. [Rasskazova EI, Tkhostov ASH. *Klinicheskaya psikhologiya sna i ego narushenii*. M.: Smysl; 2012. (In Russ.)].
27. Караваева Т.А., Михайлов В.А., Васильева А.В., Полторак С.В., Поляков А.Ю., Разина М.В., Сафонова Н.Ю. Разработка комплексной персонализированной программы коррекции диссомнических нарушений в структуре невротических расстройств. *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева*. 2017;XLIX(2):31-36. [Karavaeva TA, Mikhailov VA, Vasil'eva AV, Poltorak SV, Polyakov AYU, Razina MV, Safonova NYU. *Razrabotka kompleksnoi personalizirovannoi programmy korrektsii dissomnicheskikh narushenii v strukture nevrotycheskikh rasstrojstv*. *Nevrologicheskii vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva*. 2017; XLIX(2):31-36. (In Russ.)].
28. Мизинова Е.Б., Караваева Т.А., Полторак С.В., Белан Р.М. Иррациональные когнитивные установки больных с тревожно-фобическими невротическими расстройствами как мишени психотерапии. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2017;1: 53-58. [Mizinoва EB, Karavaeva TA, Poltorak SV, Belan RM. *Irratsional'nye kognitivnye ustanovki bol'nykh s trevozhno-fobicheskimi nevrotycheskimi rasstrojstvami kak misheni psikhoterapii*. *Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2017;1:53-58. (In Russ.)].
29. Мясисhev В.Н. *Личность и неврозы*. Л.: Изд-во Ленинградского университета; 1960. [Myasishchev VN. *Lichnost' i nevrozy*. L.: Izd-vo Leningradskogo universiteta; 1960. (In Russ.)].
30. *Психотерапия*. Учебник для вузов. 4-е изд. Под ред. Карвасарского Б.Д. СПб.: Питер; 2012. [Psikhoterapiya. *Uchebnik dlya vuzov*. 4-e izd. Pod Red, Karvasarskogo BD. SPb.: Piter; 2012. (In Russ.)].
31. Pigeon WR. Treatment of Adult Insomnia with Cognitive-Behavioral Therapy. *Journal of Clinical Psychology*. 2010;66(11):1148-1160. <https://doi.org/10.1002/jclp.20737>

<https://doi.org/10.17116/jnevro20181184267>

Доксиламин и мелатонин в коррекции нарушений сна в гинекологической практике

Д.И. БУРЧАКОВ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

В статье представлен обзор литературы, посвященной инсомнии, развивающейся на фоне гинекологических расстройств: нарушений, ассоциированных с менструальным циклом; эндометриоза и симптомов, возникающих в пери- и постменопаузе. Описаны методы лечения, в том числе отечественными безрецептурными препаратами доксиламина и мелатонина.

Ключевые слова: сон, дисменорея, перименопауза, доксиламин, мелатонин.

Doxylamine and melatonin in treatment of sleep disruption in gynecological practice

D.I. BURCHAKOV

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Symptoms of sleep disruption are widely prevalent in general population, but they are not necessarily form the full clinical presentation of insomnia. Diagnostic process should consider somatic diseases usually accompanied by sleep disruption. This review presents the data on insomnia symptoms in gynecological diseases: menstrual cycle related disorders, endometriosis, peri- and postmenopausal symptoms.

Keywords: sleep, dysmenorrhea, perimenopause, doxylamine, melatonin.

В 2006 г. Американский колледж акушеров-гинекологов предложил рассматривать менструальный цикл как еще один витальный признак, наравне с дыханием и сердцебиением [1]. Нарушения менструального цикла (олигоменорея, полименорея) и патологии, ассоциированные с менструальным циклом (предменструальный синдром — ПМС, дисменорея), являются признаками общего неблагополучия репродуктивной системы. Эти расстройства часто сопряжены с нарушениями сна, переходящими или хроническими. Физиологическое завершение менструаций в период менопаузального перехода также сопровождается значительными расстройствами сна, которые можно рассматривать как самостоятельный компонент климактерического синдрома. По мере того, как женщина стареет, нарушения сна возникают у нее все чаще.

Все перечисленные факты общеизвестны, но при этом в клинических условиях на сон женщин все равно обращают недостаточно внимания. В подробном обзоре М. Mallampali и соавт. [2] обсуждают причины сложившейся ситуации. В частности, авторы указывают, что женщины могут обращаться с несколько иными симптомами, чем мужчины. В одном исследовании [3] выявили, что женщины, страдающие от синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) в 3 раза чаще получают лечение от депрессии, в том числе антидепрессантами, которые могут спровоцировать прибавку в массе тела. Также они с большей вероятностью жалуются на инсомнию.

В опытах на животных показано, что у самок крыс отмечается 50% снижение представленности фазы быстрого сна по сравнению с самцами, их сон в большей степени зависим от половых стероидов. Самки мышей в то же время бодрствуют дольше самцов, а в медленном сне проводят меньше времени. Гендерные особенности описаны и для человека. У женщин дольше латенция ко сну, пожилые женщины спят в среднем на 20 мин меньше, у женщин короче общая длительность медленного сна. Эпидемиологические исследования указывают на разную представленность расстройств сна у мужчин и женщин. Женщины на 40% чаще страдают от инсомнии и в 2 раза чаще — от синдрома беспокойных ног. Расстройства дыхания во сне, ассоциированные с фазой быстрого сна, у женщин моложе 55 лет также встречаются чаще, чем у мужчин. Существуют отличия и в режимах лечения. Женщинам может потребоваться меньший уровень давления СИПАП, чем мужчинам с СОАС сопоставимой тяжести. Что же касается гипнотиков, то женщины метаболизируют золпидем на 50% быстрее мужчин [2].

В данном обзоре мы рассмотрим некоторые гинекологические заболевания и ассоциированные с ними нарушения сна.

ПМС

Физические, поведенческие и когнитивные симптомы ПМС возникают во время лютеиновой фазы менструального цикла (после овуляции) и проходят

вскоре после начала менструации. Всего описано около 200 симптомов, и почти каждая женщина сталкивалась с ними в тот или иной момент жизни. У 30—40% женщин средней и младшей фертильной групп и у 20—30% женщин старшей фертильной группы эти симптомы нарушают качество жизни и значительно ухудшают самочувствие, складываясь в ПМС, соответствующий принятым критериям диагностики. Наконец, у части женщин развивается предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), требующее обычно дополнительной психофармакотерапии.

К основным симптомам ПМДР относят усталость (84%), подавленное настроение (72,3%), плаксивость (70,3%), тревогу (70%), боли в спине (69%) и проблемы со сном (66%) [4]. В самых тяжелых случаях ПМДР сопровождается суицидальными мыслями и приступами гнева. Эти женщины чаще страдают от инсомнии, депрессии и тревожных расстройств. Распространенность тяжелых форм ПМС и ПМДР по существующим оценкам колеблется в широких пределах — от 3—8 до 19% и до 60% соответственно [4—6]. Это может быть связано с популяционными отличиями, с инклюзивностью критериев диагностики и с тем, что ПМДР — это чисто клинический диагноз, для которого нет подтверждающих лабораторных тестов.

По меньшей мере $\frac{2}{3}$ женщин с ПМС и ПМДР жалуются на ухудшение качества сна, отмечают более частые ночные пробуждения, долгое засыпание, ощущение неудовлетворенности качеством сна. При этом в ходе полисомнографии удается обнаружить лишь незначительные изменения, в частности рост представленности медленного сна в лютеиновую фазу цикла. В то же время большинство объективных исследований сна у этих женщин проводились на малых выборках или с привлечением женщин, не искавших активно медицинской помощи [7]. Что касается субъективного качества сна, то, согласно недавнему исследованию [8], жалобы на нарушения сна встречаются и у относительно здоровых женщин. Логично предположить, что присущая женщинам с ПМДР тревога усугубляет течение естественных изменений сна после овуляции. С этой точки зрения ПМС и ПМДР подобны парадоксальной инсомнии.

С клинической точки зрения это означает, что коррекцию нарушений сна при ПМС и ПМДР следует начинать с когнитивно-поведенческой терапии. При этом следует помнить, что нарушения сна, связанные с менструальным циклом, могут маскировать объективно существующие у женщины расстройства сна. В практике встречаются пациентки с инсомнией, которые воспринимают нарушенный сон как вариант нормы. Они скептически воспринимают необходимость обратиться к неврологу, психиатру или психотерапевту. Стандартные методы лечения ПМС и ПМДР у этих женщин оказыва-

ются менее эффективны, потому что симптомы инсомнии мешают им оценить эффект терапии. В этом случае целесообразно скорректировать расстройство сна медикаментозно.

Дисменорея

Дисменорея — это циклически повторяющаяся тазовая боль, которая сопровождает менструальное отторжение эндометрия. Как правило, боль продолжается от 24 до 72 ч и нарушает качество и/или социальную активность женщины. Она встречается у 50% женщин репродуктивного возраста, а у 10% приводит к нетрудоспособности на сутки или более во время каждого менструального цикла.

Существуют данные о суточном ритме дисменореи. Еще в 1984 г. обнаружили, что при дисменорее сократительная способность матки повышается в ночное время, вероятно, за счет эндогенного PGF₂-альфа [9]. М. Chiu и соавт. [10] показали, что у женщин с дисменореей по сравнению со здоровыми женщинами ночью снижается артериальный кровоток в матке. Боли в ночное время проявляются сильнее, чем днем ($3,6 \pm 1,4$ балла днем против $5,8 \pm 1,7$ балла ночью; $p < 0,05$). Причиной тому могут быть, в частности, особенности сменной работы. Показано, что у работающих посменно медсестер дисменорея встречается в 82,4% случаев. Сменная работа ведет к более частым нарушениям менструального цикла: отношение шансов (ОШ) 5,54; 95% ДИ 2,78—11,02 [11]. Эти особенности могут быть связаны с изменением эндогенной секреции мелатонина, рецепторы к которому обнаружены в миометрии. Влияние мелатонина на матку вне беременности практически не изучено, поэтому рекомендовать его как самостоятельное средство для лечения аменореи нельзя. Но, поскольку у мелатонина есть собственный анальгетический эффект, его можно рассматривать как адьювантное средство для лечения женщин с дисменореей, работающих посменно.

F. Baker и соавт. [12] исследовали сон у больных дисменореей и здоровых женщин. Выяснилось, что боль во время менструации снижает субъективное качество сна, его эффективность и общее время быстрого сна, не затрагивая при этом продолжительность медленного сна. Интересно, что у страдающих дисменореей в течение всего цикла, а не только во время менструаций менялись паттерны сна, повышались уровни половых гормонов и ночная температура тела. Следовательно, дисменорея — это расстройство, затрагивающее весь цикл, а не только его начало.

A. Bahrami и соавт. [13] оценили выраженность симптомов инсомнии и дневной сонливости с помощью индекса выраженности инсомнии (Insomnia Severity Index — ISI) и Эпвортской шкалы (Epworth Sleepiness Scale — ESS) у 617 девушек-подростков с дисменореей и 280 здоровых девушек. Оказалось,

что чем интенсивнее боль в начале цикла, тем выше показатели по обеим шкалам. При этом значения у большинства девушек не достигали клинически значимого уровня: в подгруппе с наиболее выраженной дисменореей среднее значение ISI составило $5,4 \pm 6,2$ балла, а ESS — $8,4 \pm 6,7$ балла. Таким образом, говорить об инсомнии, соответствующей критериям диагностики и возникающей вторично по отношению к дисменорее, не приходится. В то же время, поскольку нарушения при дисменорее затрагивают весь цикл и влияют на сон, страдающие этим заболеванием женщины оказываются в группе риска по возникновению расстройств сна.

Учитывая высокую распространенность дисменореи, следует активно ее выявлять при жалобах на плохой сон. Практика показывает, что женщины не всегда связывают снижение качества сна и болевой синдром. Это объяснимо, так как сон может нарушиться не только от боли как таковой, но и от центрального действия аномальных уровней половых гормонов. Для лечения боли при дисменорее обычно назначают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), эффективность которых убедительно показана в Кокрейновском метаанализе 2010 г. [14]. Если после купирования болевого синдрома нарушения сна остаются, можно прибегнуть к короткому курсу гипнотиков. Психотерапия тоже может быть эффективна, потому что женщины с дисменореей чаще, чем здоровые, отрицают влияние менструации на свое поведение (ОШ 2,59 против 1,00) или воспринимают менструацию как ослабляющее, ограничивающее событие (ОШ 2,72 против 1,00) [10].

Эндометриоз

Эндометриоз — хроническое заболевание, при котором клетки эндометрия разрастаются за пределами своей нормальной локализации, в том числе экстрагенитально. Ведущая жалоба — хроническая тазовая боль. В силу сложности дифференциальной диагностики эндометриоз часто диагностируют через много лет после дебюта. В нескольких качественных исследованиях опыта жизни с эндометриозом изучали восприятие женщинами своих симптомов. Женщины описывают такую боль как «раскаленный кинжал, который воткнули мне в живот»; жалуются, что «после секса оставалось только свернуться в позу эмбриона и рыдать»; а также отмечают, что врачи, особенно мужчины, не всегда воспринимают эти жалобы всерьез [15, 16].

На фоне эпизодов острой и хронической боли у женщин нарушается сон. F. Nunes и соавт. [17] сравнили качество сна и некоторые другие параметры у 253 женщин с эндометриозом и 257 женщин без эндометриоза. На фоне эндометриоза качество сна оказалось хуже, а чувствительность к боли — выше. Нарушения сна при эндометриозе обычно форми-

руются вторично по отношению к болевому синдрому. Однако вслед за этим включаются и другие факторы. Дело в том, что у женщин с эндометриозом есть известный клиницистам психологический портрет. Они молоды, успешны, ориентированы на социально значимые достижения. В то же время им присущи нереалистичные ожидания от мира и от самих себя. Болевые симптомы у таких женщин часто имеют вторичную выгоду, которая органично вплетается в их основной внутренний конфликт: желание многого добиться в сочетании со скрытой неуверенностью в себе. Подобная система убеждений — благотворная почва для формирования тревожных и депрессивных нарушений, которые усугубляют расстройство сна.

Острые нарушения сна при эндометриозе обычно возникают в дебюте заболевания или при его обострении. Болевой синдром в этих случаях не всегда поддается терапии НПВС, требует подбора комплексной терапии с подключением гормональных препаратов: контрацептивов (предпочтительны комбинированные оральные контрацептивы, содержащие 2 мг диеногеста), агонистов гонадолиберина и др. Если нарушения сна на фоне эндометриоза приобрели хронический характер, целесообразно направить женщину к психотерапевту. Когнитивно-поведенческая терапия нарушений сна и хронической боли опирается на общие принципы, что позволяет добиться результатов сразу по двум направлениям.

Начиная с 2008 г. появилось несколько работ, которые предлагают мелатонин как возможное средство для лечения эндометриоза и эндометриоз-ассоциированной боли. H. Yang и соавт. (2018) в своем обзоре приводят результаты 7 исследований (6 на лабораторных животных и 1 клиническое). По их данным, мелатонин замедляет рост эндометриозных гетеротопий, снижает интенсивность окислительного стресса и эстроген-обусловленного воспаления, ключевых факторов патогенеза эндометриоза. М.И. Ярмолинская и соавт. [18] в тематическом обзоре также приводят подробный разбор этих эффектов. Доступных данных пока недостаточно для адекватных систематических обзоров, однако мелатонин можно рассматривать как средство для коррекции нарушений сна у больных эндометриозом, оставаясь в рамках имеющихся на сегодняшний день представлений.

Климактерический синдром

Перименопауза — это период от появления первых отклонений в регулярном прежде менструальном цикле у женщины старше 40 лет и до истечения одного календарного года после менопаузы (последней менструации). Вслед за ней наступает период постменопаузы. На фоне постепенного снижения уровней половых гормонов у многих женщин

возникают характерные симптомы (приливы жара, потливость, тревога, беспокойство, сексуальная дисфункция), являющиеся составляющими климактерического синдрома. Его течение часто осложняется психологическими сложностями, присущими постменопаузе. Все это делает женщину особенно уязвимой к различным заболеваниям, в том числе расстройствам сна. Согласно крупному эпидемиологическому исследованию SWAN [19], распространенность расстройств сна в перименопаузе возрастает до 39–47%, а в постменопаузе — до 35–60%. Ведущими проблемами являются инсомния и СОАС.

В пери- и постменопаузе женщины склонны меньше двигаться и набирать избыточную массу тела — установленный патогенетический фактор СОАС [20]. Также существует мнение, что эндогенные половые гормоны способны стимулировать дыхательный центр, снижая вероятность обструкции дыхательных путей. По мере снижения их уровня дыхание может становиться менее стабильным. Однако менопаузальная гормональная терапия (МГТ) оказывает ограниченный эффект на индекс апноэ у этих женщин. Кроме того, наблюдаемые, установившие этот эффект, могли быть результатом погрешности. В 2002 г. были опубликованы результаты остановленного исследования Women's Health Initiative, согласно которому МГТ повышала риск сердечно-сосудистых заболеваний. Сразу после этого количество назначений МГТ резко упало, а многие женщины самостоятельно отказались от терапии.

А. Мирет и соавт. [21] указывают, что до 2002 г. у принимавших МГТ индекс апноэ был на 15% ниже. После 2002 г. эта связь исчезла. Авторы опираются на представительную выборку из 228 женщин, участвовавших в Wisconsin Sleep Cohort Study, которым проводили полисомнографию на дому 1 раз в полгода и в лаборатории 1 раз в 4 года. Единственное существенное ограничение их работы состоит в том, что женщины принимали разные виды МГТ и средств с похожим действием. Авторы полагают, что исчезнувший эффект был обусловлен так называемый «healthy user bias» (эффект здорового пользователя). До 2002 г. МГТ чаще принимали относительно здоровые женщины, чутко следящие за своим самочувствием. Они реже страдали СОАС, что и дало описанный результат. Когда они отказались от МГТ, погрешность исчезла и оказалось, что МГТ не влияет на СОАС. Таким образом, пока нет оснований рассматривать МГТ как самостоятельный метод лечения СОАС, хотя бы и легкой/средней степени тяжести у женщин в пери- и постменопаузе.

Инсомния и симптомы инсомнии в пери- и постменопаузе требуют особого внимания к сбору анамнеза. Затруднения инициации и поддержания сна, а также утренние пробуждения могут возникать первично в силу возраста или в ответ на различные стрессовые события, а также вторично в ответ на из-

менение центральной активности половых гормонов или в силу вазомоторных симптомов. Только анамнестически можно предположить, что послужило первопричиной расстройств. Вазомоторные симптомы встречаются чаще всего и поэтому логично купировать их в первую очередь. Если у женщины исходно есть вазомоторные симптомы, то ее нарушения сна обычно хорошо реагируют на МГТ. Эти выводы получены в представительном метаанализе D. Cintron и соавт. [22], куда вошли данные 15 468 женщин. В то же время авторы отмечают высокую гетерогенность включенных исследований и отсутствие в большинстве из них скрининга на расстройства сна перед включением. Также МГТ отличалась по составу. Теоретически, поскольку прогестерон имеет собственный анксиолитический эффект, содержащие его препараты могут быть предпочтительнее. На практике же информации, которая бы обосновала или позволила отвергнуть эту идею, пока не получено.

Международное общество по менопаузе (International Menopause Society — IMS) [23] указывает, что женщина может прибегнуть к альтернативным методам лечения климактерического синдрома, если МГТ ей противопоказана или если женщина не желает принимать гормоны. Врач в этой ситуации может сообщить женщине, что альтернативные методы обладают меньшей доказательной базой, но не должен специально ее уговаривать остановиться на МГТ. К альтернативным методам относят терапию фитогормонами, медитацию, техники релаксации, гипноз и когнитивно-поведенческую терапию. Согласно актуальному гайдлайну IMS, гипноз также благотворно влияет на качество сна. Физические упражнения в целом полезны, но при этом в некоторых случаях усиливают вазомоторные симптомы [24].

Ряд исследований, в частности данные И.М. Мадаевой и соавт. [25], позволяют предложить мелатонин в качестве альтернативного или адьювантного средства для лечения климактерического синдрома. Отметим, что в этой ситуации его следует рассматривать не как гипнотик для коррекции симптомов инсомнии, а именно как агент, способный изменить функционирование репродуктивной системы и адаптировать ее к происходящим изменениям. Биологические предпосылки подобного действия мелатонина рассмотрены в обзоре S. Jehan и соавт. [26]. Доступны также некоторые результаты клинических исследований. Так, G. Bellipanni и соавт. [27] отметили, что на фоне приема мелатонина у женщин в пери- и постменопаузе ослабляются симптомы депрессии и улучшается настроение. Гормональный профиль меняется за счет снижения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также лютеинизирующего гормона (ЛГ), который снизился только в подгруппе женщин 43–49 лет.

Показано, что мелатонин в дозе 3 мг снижает выраженность климактерических симптомов по шкале Грина в течение 3 мес терапии [28]. Согласно другому рандомизированному плацебо-контролируемому исследованию, этот эффект сохраняется вплоть до 3 мес после завершения терапии. В литературе доступны результаты, положительно характеризующие мелатонин с точки зрения влияния на синдром раздраженного кишечника в постменопаузе [29] и представленность жировой ткани [30].

Есть также опыт совместного применения флуоксетина и мелатонина. С. Chojnacki и соавт. [29] разделили 64 женщин в возрасте 54–65 лет с избыточной массой тела на две группы. Пациентки 1-й группы ($n=30$) получали 20 мг флуоксетина утром и плацебо вечером, больным 2-й группы ($n=34$) были назначены 20 мг флуоксетина утром и 5 мг мелатонина вечером. Лечение длилось 8 мес. Значение индекса тяжести инсомнии в 1-й группе снизилось с $14,9 \pm 2,5$ до $10,9 \pm 1,9$ балла ($p < 0,05$); во 2-й группе — с $15,8 \pm 2,4$ до $7,7 \pm 1,5$ балла ($p < 0,001$). В 1-й группе индекс массы тела остался неизменным, во 2-й — снизился с $30,9 \pm 3,1$ до $26,3 \pm 3,2$ кг/м² ($p < 0,05$).

Мелатонин быстрого высвобождения в дозе 3 мг можно использовать в составе комплексной терапии нарушений, возникающих в периодах перименопаузы, при условии, что женщина предъявляет жалобы на нарушенный сон и не нуждается в более сильных гипнотиках. Опыт применения мелатонина длительного высвобождения с этими целями в доступных источниках обнаружить не удалось.

Лечение нарушений сна

Метод выбора для лечения инсомнии — когнитивно-поведенческая терапия. Этот метод эффективен, безопасен и дает стойкие результаты. Также опыт изменения собственных суждений и убеждений помогает человеку научиться лучше справляться со стрессом в повседневной жизни. К недостаткам когнитивно-поведенческой терапии относятся относительно высокая стоимость терапевтической сессии и острый дефицит специалистов.

Большинство медикаментозных препаратов для краткосрочного (бензодиазепины и их агонисты) и длительного (антидепрессанты, нейролептики, антиконвульсанты) лечения инсомнии отпускаются по рецепту. Также они требуют от пациента тщательного соблюдения режима дозирования, а от врача — глубокого понимания возможных лекарственных взаимодействий и побочных эффектов. Назначение этих препаратов — прерогатива врачей-неврологов, психиатров и сомнологов. Врачи-гинекологи, сталкиваясь с нарушениями сна, могут использовать безрецептурные препараты, в частности препараты доксиламина и мелатонина.

Доксиламин блокирует H₁-гистаминовые рецепторы, снижая тем самым уровень бодрствования

и способствуя наступлению сна. В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях показано, что доксиламин в лечении инсомнии сопоставим по эффективности с золпидемом и превосходит плацебо, а также обладает значительным терапевтическим эффектом у послеоперационных больных [31]. Доксиламин разрешен к применению в течение беременности, но не во время грудного вскармливания. Препарат обычно применяется в дозе 7,5 или 15 мг за 15–30 мин до сна. Скорость наступления эффекта индивидуальна. Назначая препарат, следует предупредить пациента, что период его полувыведения составляет 10–12 ч. Поэтому утром может наблюдаться остаточная сонливость, особенно если препарат принять после полуночи. В Российской Федерации доксиламин представлен, в частности, препаратом реслип (АО ФП «Оболенское»). Он предназначен для симптоматической терапии преходящих нарушений сна. Корректируя сон у гинекологических больных, допустимо после короткого курса доксиламина переводить пациентку на мелатонин.

Мелатонин взаимодействует со своими мембранными и ядерными рецепторами, способствуя сну и организуя суточный ритм сна и бодрствования. Помимо этого, мелатонин (и в некоторых случаях его метаболиты) обладает антиоксидантным, противовоспалительным и анальгетическим действием. Эти эффекты опосредованы в том числе через внецепторные механизмы. Все это позволяет понимать мелатонин еще и как регулятор репродуктивной системы человека. Рецепторы к мелатонину обнаружены на гипоталамических нейронах, выделяющих гонадотропин-ингибирующий гормон, естественный антагонист гонадолиберина [32]. Это позволяет мелатонину на центральном уровне балансировать активность гипоталамуса. Одним из препаратов мелатонина быстрого высвобождения на российском фармацевтическом рынке является меларитм (АО ФП «Оболенское»). Препарат назначается в дозе 3–6 мг за 30 мин до отхода ко сну. За счет краткого периода полувыведения мелатонин более эффективен при затруднениях засыпания и поддержания сна в первой половине ночи.

Применяя любые средства, способствующие сну после 55 лет, следует помнить о риске падений и травм. В работе А. Amstrup и соавт. [33] 81 женщина в постменопаузе применяла мелатонин в дозе от 1 до 3 мг или плацебо. В течение 1 года наблюдения мелатонин никак не повлиял на риск падений и способность женщин поддерживать баланс тела. Авторы также отмечали, что мелатонин не повлиял значимо на значение Питтсбургского индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index — PSQI) у испытуемых. Впрочем, поскольку в группе мелатонина лишь у 9 женщин значение PSQI в начале исследования оказалось выше 5, эту выборку нельзя считать представительной.

Заключение

Препараты доксиламина и мелатонина позволяют корректировать нарушения сна, встречающиеся в практике гинеколога. Помимо улучшения качества жизни и здоровья больных, это позволяет раз-

грузить врачей-неврологов, психиатров и сомнологов, давая им возможность сосредоточиться на работе с трудными случаями инсомнии.

Публикация поддержана АО ФП «Оболenskoe».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ACOG Committee on Adolescent Health Care ACOG Committee Opinion No. 349, November 2006: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1323-1328.
2. Mallampalli MP, Carter CL. Exploring sex and gender differences in sleep health: a Society for Women's Health Research Report. *J Womens Health.* 2014;23:553-562. <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.4816>
3. Shepertycky MR, Banno K, Kryger M. H. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2005;28:309-314.
4. Bakhshani NM, Mousavi MN, Khodabandeh G. Prevalence and severity of premenstrual symptoms among Iranian female university students. *J Pak Med Assoc.* 2009;59:205-208.
5. Silva CML, Gigante DP, Carret MLV, Fassa AG. Population study of premenstrual syndrome. *Rev Saude Publica.* 2006;40:47-56. <https://doi.org/10.50034-89102006000100009>.
6. Wittchen H-U, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med.* 2002;32:119-132.
7. Baker FC, Sassoon SA, Kahan T, Palaniappan L, Nicholas CL, Trinder J, Colrain IM. Perceived poor sleep quality in the absence of polysomnographic sleep disturbance in women with severe premenstrual syndrome. *J Sleep Res.* 2012;21:535-545. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2012.01007.x>
8. Gupta R, Lahan V, Bansal S. Subjective sleep problems in young women suffering from premenstrual dysphoric disorder. *N Am J Med Sci.* 2012;4:593-595. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.103326>
9. Lundström V, Eneroth P, Swahn ML. Diurnal variation of uterine contractility. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91:155-159.
10. Chiu M-H, Wang H-H, Hsu S-C, Liu I-P. Dysmenorrhoea and self-care behaviours among hospital nurses: a questionnaire survey. *J Clin Nurs.* 2013;22:3130-3140. <https://doi.org/10.1111/jocn.12240>
11. Attarchi M, Darkhi H, Khodarahmian M, Dolati M, Kashanian M, Ghafari M, Mirzamohammadi E, Mohammadi S. Characteristics of menstrual cycle in shift workers. *Glob J Health Sci.* 2013;5:163-172. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v5n3p163>
12. Baker FC, Driver HS, Rogers GG, Paiker J, Mitchell D. High nocturnal body temperatures and disturbed sleep in women with primary dysmenorrhoea. *Am J Physiol.* 1999;277:1013-1021.
13. Bahrami A, Sadeghnia H, Avan A, Mirmousavi SJ, Moslem A, Eslami S, Heshmati M, Bahrami-Taghanaki H, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M. Neuropsychological function in relation to dysmenorrhoea in adolescents. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;215:224-229. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.06.030>
14. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD001751. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001751.pub2>
15. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, Raine-Fenning N. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: A critical narrative review. *Hum Reprod Update.* 2013;19:625-639. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt027>
16. Moradi M, Parker M, Sneddon A, Lopez V, Ellwood D. Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study. *BMC Womens Health.* 2014;14:123. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-14-123>
17. Nunes FR, Ferreira JM, Bahamondes L. Pain threshold and sleep quality in women with endometriosis. *Eur J Pain.* 2015;19:15-20. <https://doi.org/10.1002/ejp.514>
18. Ярмолинская М.И., Зайцев Д.В., Тхазаплизева С.Ш. Мелатонин и генитальный эндометриоз — новые возможности терапии. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2015;44:67-75. [Yarmolinskaya MI, Zaitsev DV, Tkhasaplizheva SSh. Melatonin in genital'nyi endometrioz — novye vozmozhnosti terapii. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2015;44:67-75. (In Russ.)].
19. Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet. Gynecol. Clin North Am.* 2011;38:567-586. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.06.002>
20. Simpson L, McArdle N, Eastwood PR, Ward KL, Cooper MN, Wilson AC, Hillman DR, Palmer LJ, Mukherjee S. Physical Inactivity Is Associated with Moderate-Severe Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med.* 2015;11:1091-1099. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5078>
21. Mirer AG, Peppard PE, Palta M, Benca RM, Rasmuson A, Young T. Menopausal hormone therapy and sleep-disordered breathing: evidence for a healthy user bias. *Ann Epidemiol.* 2015;25:779-784. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.07.004>
22. Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, Spencer-Bonilla G, Lloyd R, Gionfriddo MR, Gunjal S, Farrell AM, Miller VM, Murad M.H. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017;55:702-711. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1072-9>
23. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, Goldstein S, Pinkerton JA, Sturdee DW. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric.* 2008;11:108-123. <https://doi.org/10.1080/13697130801983921>
24. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group 2016 IMS. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19:109-150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
25. Мадаева И.М., Семенова Н.В., Данусевич И.Н., Колесникова Л.И. Климактерический синдром, расстройства сна и мелатонин. *Эффективная фармакотерапия.* 2016;19:86-92. [Madaeva IM, Semenova NV, Danusevich IN, Kolesnikova LI. Klimaktericheskij sindrom, rasstrojstva sna i melatonin. *Jeffektivnaja Farmakoterapija.* 2016;19:86-92. (In Russ.)].
26. Jehan S, Jean-Louis G, Zizi F, Auguste E, Pandi-Perumal SR, Gupta R, Attarian H, McFarlane SI, Hardeland R, Brzezinski A. Sleep, Melatonin, and the Menopausal Transition: What Are the Links? *Sleep Sci.* 2017;10:11-18. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20170003>
27. Bellipanni G, Bianchi P, Pierpaoli W, Bulian D, Ilyia E. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: a randomized and placebo controlled study. *Exp Gerontol.* 2001;36:297-310.
28. Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Возможности терапии климактерических симптомов с помощью препаратов мелатонина. *Гинекология.* 2015;17:44-48. [Kuznetsova IV, Burchakov DI. Vozmozhnosti terapii klimaktericheskikh simptomov s pomoshch'yu preparatov melatonina. *Ginekologiya.* 2015;17:44-48. (In Russ.)].
29. Chojnacki C, Walecka-Kapica E, Klupinska G, Pawlowicz M, Blonska A, Chojnacki J. Effects of fluoxetine and melatonin on mood, sleep quality and body mass index in postmenopausal women. *J Physiol Pharmacol.* 2015;66:665-671.
30. Amstrup AK, Sikjaer T, Pedersen SB, Heickendorff L, Mosekilde L, Rejnmark L. Reduced fat mass and increased lean mass in response to 1 year of melatonin treatment in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol.* 2016;84:342-347. <https://doi.org/10.1111/cen.12942>
31. Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г. Инсомния. *Медицинский совет.* 2017;1:52-58. [Strygin KN, Poluektov MG. Insomnia. *Meditsinskii sovet.* 2017;S:52-58. (In Russ.)].
32. Rudolph LM, Bentley GE, Calandra RS, Paredes AH, Tesone M, Wu TJ, Micevych PE. Peripheral and Central Mechanisms Involved in the Hormonal Control of Male and Female Reproduction. *J Neuroendocrinol.* 2016;28:1-12. <https://doi.org/10.1111/jne.12405>
33. Amstrup AK, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The effect of melatonin treatment on postural stability, muscle strength, and quality of life and sleep in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2015;14:102. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0093-1>

<https://doi.org/10.17116/jnevro20181184273>

Роль центральных блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии

К.Н. СТРИГИН

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

В статье рассматриваются анатомия, морфологические и нейрохимические связи, функции гистаминергической системы головного мозга, которая является одной из ведущих в механизме поддержания бодрствования. Показаны возможности модуляции гистаминергической системы для лечения различных нарушений цикла сон—бодрствование. Представлены результаты клинических исследований влияния антагониста гистаминовых H_1 -рецепторов доксиламина на сон здоровых добровольцев и больных с инсомнией. Обсуждается доказательная база эффективности препарата при нарушениях сна.

Ключевые слова: сон, инсомния, гистамин, доксиламин, дономил.

The role of central histamine receptor blockers in the treatment of insomnia

K.N. STRYGIN

Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The article analyzes the anatomy, morphological and neurochemical connections and functions of the brain histaminergic system, one of the leading systems in the mechanism maintaining wakefulness. The possibilities of histaminergic system modulating for the treatment of various sleep/wake cycle disorders are discussed. The data of clinical trials on the influence of the histamine H_1 receptor antagonist doxylamine on sleep in healthy volunteers and patients with insomnia are considered. The evidence-based efficacy of the drug in sleep disorders is discussed.

Keywords: sleep, histamine, doxylamine, donormyl, insomnia.

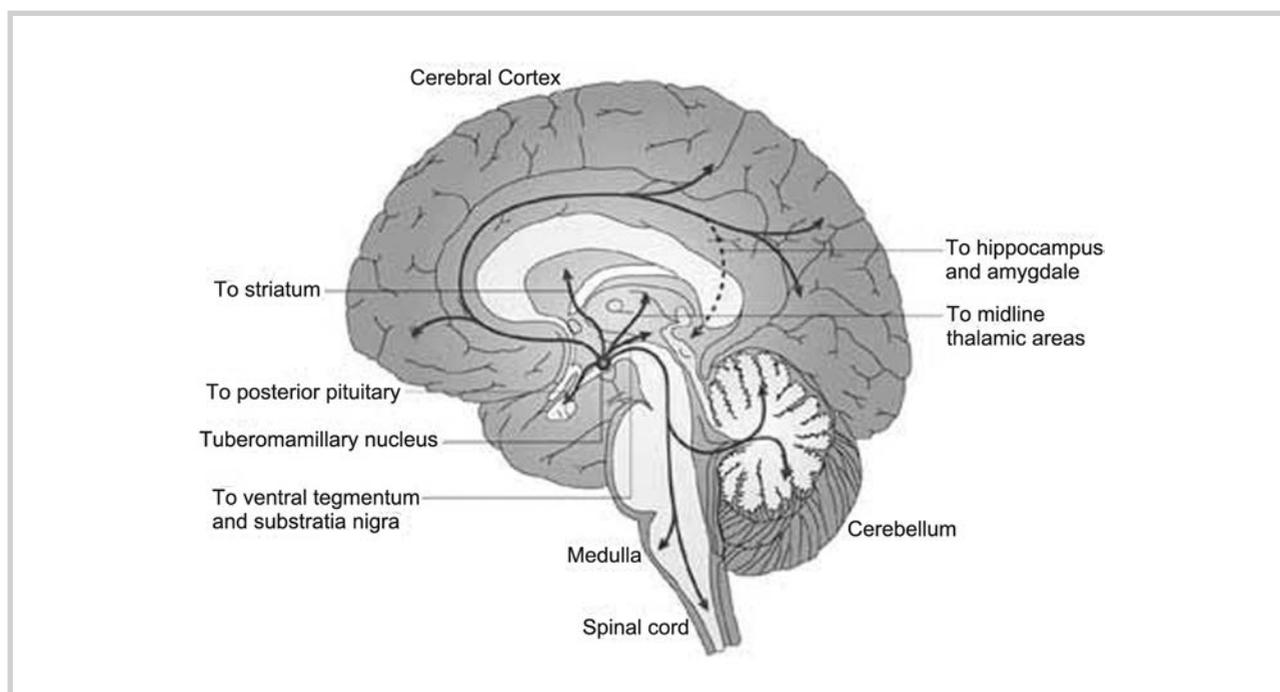
В жизни человека можно выделить два основных неразрывно связанных между собой функциональных состояния, составляющих цикл сон—бодрствование, за организацию и регуляцию которого отвечают тесно взаимодействующие церебральные механизмы, каждый из которых имеет свою биохимию, анатомию и физиологию. К таковым относятся механизмы поддержания бодрствования; механизмы медленного сна; механизмы быстрого сна; механизмы циркадных (или циркадианных) и диурнальных (околосуточных и внутрисуточных) ритмов. С этой позиции большинство заболеваний, относящихся по Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра [1] к расстройствам сна, в первую очередь инсомнии и гиперсомнии, следует рассматривать как нарушение функционирования или взаимодействия этих механизмов.

Строение и функции гистаминергической активирующей системы

Гистаминергическая система головного мозга играет важную роль в регуляции процессов сна и

бодрствования [2, 3]. Кроме того, нейрональный гистамин участвует в обеспечении многих других функций мозга: поддержании гомеостаза мозговой ткани, регуляции некоторых нейроэндокринных функций, поведения, биоритмов, репродукции, температуры и массы тела, энергетического обмена и водного баланса, реакции на стресс.

Гистаминергическая система, расположенная в туберомамиллярном ядре (ТМЯ) заднего гипоталамуса, устроена по древовидному принципу: небольшое количество ее нейронов (около 64 тыс.) взаимодействует с миллиардами клеток новой, древней коры и подкорковых структур за счет огромного ветвления своих аксонов. Наиболее мощные восходящие проекции направляются в нейрогипофиз, близлежащие дофаминсодержащие области вентральной покрышки среднего мозга и компактной части черной субстанции (КЧС), базальную область переднего мозга (крупноклеточные ядра безымянной субстанции), содержащие ацетилхолин и γ -аминомасляную кислоту (ГАМК), стриатум, неокортекс, гиппокамп, миндалину и таламические



Основные проекции гистаминергической системы головного мозга человека.

Tuberoamillary nucleus — ТМЯ; To posterior pituitary — к заднему гипофизу; To striatum — к стриатуму; Cerebral Cortex — кора мозга; To hippocampus and amygdala — к гиппокампу и миндалине; To midline thalamic areas — к таламическим ядрам средней линии; Cerebellum — мозжечок; Medulla — продолговатый мозг; Spinal cord — спинной мозг.

ядра средней линии, а нисходящие — в мозжечок, продолговатый и спинной мозг. Гистаминергические нейроны ТМЯ проецируются также на латеродорсальное и педункулопонтинное ядра мезопонтичной покрышки, выделяющие ацетилхолин, синее (голубое) пятно, выделяющее норадреналин, дорсальные ядра шва, синтезирующие серотонин (см. рисунок) [4]. В свою очередь гистаминергические нейроны ТМЯ получают афференты от инфраламбической коры, латеральной области перегородки, преоптической области переднего гипоталамуса, адренергических клеток С1—С3, норадренергических нейронов А1—А3 и серотонинергических клеток В5—В9.

Гистаминергическая и другие аминергические системы среднего мозга и ствола мозга имеют весьма значительное сходство в морфологии, клеточной и системной физиологии и обладают множественными взаимными связями. Исключительно важны взаимосвязи между гистаминергической и орексин/гипокретиновой системами мозга. Оба эти медиатора действуют синергично, играя уникальную роль в поддержании бодрствования. Гистаминергические нейроны являются ритмоводителями и демонстрируют регулярные спонтанные низкочастотные разряды (1—4 Гц). При пробуждении и поведенческой активации их частота возрастает, при засыпании и медленном сне — снижается, при быстром сне — исчезает. Торможение гистаминергических нейронов

во сне опосредуется ГАМКергическими нейронами «центра сна» в вентролатеральной преоптической области (ВЛПО). Также на нейроны ТМЯ оказывают воздействие тормозные нейропептиды — галанин и эндоморфин. Гистаминергических рецепторов на клетках ВЛПО нет, так что взаимодействие этих двух систем (гистаминергический «центр бодрствования» ТМЯ и ГАМКергический «центр сна» ВЛПО) носит односторонний характер. Считается, что такой характер взаимодействия гистаминовой системы с активирующей (орексинергическая и тормозная) ГАМКергической придает дополнительную устойчивость всему механизму регуляции сна и бодрствования.

Известно 4 типа метаботропных рецепторов гистамина, связанных с G-белками: 2 возбуждающих (H_1 и H_2) и 2 тормозных (H_3 и H_4). Рецепторы H_1 — H_3 повсеместно представлены в головном мозге, а рецептор H_4 — главным образом в спинном. Активация постсинаптических рецепторов H_1 или H_2 , расположенных на соме нейронов-мишеней, запускает внутриклеточные молекулярные каскады, связанные с АТФ, аденилилциклазой и цАМФ, повышает клеточную активность и возбудимость. Пресинаптические ауто- и гетерорецепторы типа H_3 могут располагаться на соме, аксонах и дендритах, тормозят синтез и выделение гистамина и других передатчиков. Рецепторы H_3 обладают высокой конститутивной активностью (спонтанная активность в отсут-

ствии гистамина). Эта активность играет важную роль в регуляции сна—бодрствования и когнитивных функций путем модуляции выброса или синтеза гистамина и других нейротрансмиттеров.

Модуляция гистаминаергической системы может быть использована для лечения различных нарушений цикла сон—бодрствование. Так, гистаминаергическая система играет важную роль в формировании нарколептического фенотипа, хотя само заболевание связано с недостаточностью орексиновой передачи. Избыточная сонливость и приступы катаплексии могут быть устранены введением антагонистов рецепторов H_3 . Блокада тормозных ауторецепторов, обеспечивающих отрицательную обратную связь, приводит к увеличению выброса гистамина в синаптические щели, в результате чего снижаются сонливость и количество катаплексических приступов. С 2016 г. препарат питолизан, обратный агонист рецепторов H_3 , получил одобрение в Евросоюзе для лечения нарколепсии у взрослых пациентов. Еще несколько веществ этой группы проходят клинические испытания в качестве лекарственных средств для лечения нарколепсии.

С другой стороны, блокада постсинаптических рецепторов H_1 или H_2 приводит к снижению уровня бодрствования. Впервые побочные снотворные эффекты были обнаружены у дифенилгидрамина, принадлежащего к первому поколению антигистаминных препаратов, проходящих гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Кроме того, многие антидепрессанты, например доксепин, тормозят не только обратный захват норадреналина и серотонина, но и являются антагонистами рецепторов H_1 и H_2 , вследствие чего обладают выраженным снотворным эффектом и используются в терапии нарушений сна в структуре тревожно-депрессивных расстройств.

Доксиламин как пример блокатора гистаминовых рецепторов центрального действия

Как снотворное средство в настоящее время позиционируется антагонист гистаминовых H_1 -рецепторов — доксиламин, принадлежащий группе этаноламинов, который в меньшей степени влияет на периферические гистаминовые рецепторы. Препарат оказывает снотворное, седативное и м-холиноблокирующее действие. Доксиламин обладает высокой степенью абсорбции, метаболизируется в печени, хорошо проникает через гистогематические барьеры (включая ГЭБ). Выводится на 60% почками в неизменном виде, частично — через желудочно-кишечный тракт. Побочные эффекты доксиламина связаны с его антихолинергическим действием и включают сухость во рту, атаксию, задержку мочи, нарушения аккомодации и зрения. Доксиламин в основном применяется в виде соли янтарной кислоты — доксиламина сукцината. Он может быть использован и как снотворное средство, и в сочетании

с анальгетиками в составе обезболивающего препарата. Доксиламина сукцинат и пиридоксин (витамин B_6) являются ингредиентами препарата, одобренного FDA в апреле 2013 г. для лечения утренней тошноты и рвоты у беременных с рейтингом безопасности А. В качестве снотворного средства доксиламин применяется в составе безрецептурных препаратов под торговыми марками Somnil (Южная Африка), Dozile, Donormyl (Франция), Dormidina (Испания, Португалия), Restavit, Unisom (Австралия, США). В России и странах СНГ доксиламин более 20 лет известен под торговой маркой дономил.

Несмотря на широкую распространенность препарата, количество исследований, посвященных эффективности доксиламина при нарушениях сна, не велико.

В 1985 г. были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного исследования влияния доксиламина 25 мг и ацетаминофена 1 г на сон больных оториноларингологического и офтальмологического стационаров в послеоперационном периоде [5]. Было проведено изучение воздействия на сон каждого из препаратов в отдельности и в комбинации друг с другом, а также связи эффекта с наличием или отсутствием ночной боли. В исследование был включен 2931 пациент (мужчин — 51%, женщин — 49%) в возрасте от 17 до 92 лет в период не более 24 ч после операции. Из них 1617 пациентов были с легкой или умеренной болью и 1314 без таковой. Сообщили об ожидании трудностей со сном в связи с неординарной обстановкой госпитализации 63% больных, и только 2,1% пациентов имели опыт применения седативных и снотворных средств при нарушениях сна. Каждый пациент получал один из следующих вариантов: 25 мг доксиламина (S), 1 г ацетаминофена (A), комбинацию из 25 мг доксиламина и 1 г ацетаминофена (C) или плацебо (P). Назначение препаратов было двойным слепым, рандомизация осуществлялась отдельно для больных с болью и без нее. Утром проводилось анкетирование пациентов, включающее вопросы, касающиеся эффективности полученного средства относительно боли и сна, утреннего самочувствия, наличия побочных эффектов. Пациенты оценивали свой сон в сравнении с обычным сном у себя дома: время засыпания, количество и длительность пробуждений, общее время сна. Было показано, что пациенты трех групп, получившие препараты (S, A и C), спали лучше в сравнении с больными, принимавшими плацебо. Из больных, получивших 25 мг доксиламина и 1 г ацетаминофена, 75% сообщили о том, что их сон не отличался от обычного, 10% нуждались в назначении дополнительных седативных или обезболивающих средств и только 14% заявили о неэффективности препаратов (64, 19 и 27% соответственно в группе плацебо). Относительно сна и

боли комбинация из двух препаратов (С) была более эффективна в сравнении с приемом каждого препарата в отдельности. Седативный и анальгетический эффекты являлись аддитивными, и некоторые результаты измерений предполагали их синергизм. В общей выборке эффективность седативного и анальгетического средств была сходной, однако у пациентов с болью эффективность анальгетика была выше, чем седативного средства, и, наоборот, у больных без боли была выше эффективность седативного средства. Были выявлены различия в оценке утреннего состояния между пациентами, принимавшими анальгетик (А и С) и доксиламин (S и C). Первые чаще чувствовали себя хорошо, отдохнувшими и бодрыми, тогда как последние отмечали сонливость и разбитость в первые часы после пробуждения. Холинергические эффекты (сухость во рту или носовой полости, жажда, затруднение при глотании) несколько чаще отмечались принимавшими доксиламин, однако они были редкими и незначительными.

Анализ результатов исследования показал незначительную разницу в оценке сна пациентов, получавших активные препараты и плацебо, а также сопоставимое влияние на сон снотворного и обезболивающего средств, причем эффективность анальгетика у пациентов с болью была лучшей. По мнению авторов, это связано с тем, что большинство больных не имели нарушений сна и не нуждались в седации. Другой недостаток исследования — значительное влияние на результаты таких переменных, как пол, возраст, интенсивность боли и тип операции, что может быть устранено в кроссоверных исследованиях. Этот недостаток был компенсирован использованием рандомизации и большой выборки, что позволило продемонстрировать статистически значимые результаты. Отсутствие значимых побочных эффектов подтвердило хорошую переносимость препаратов, однако, поскольку общая субъективная оценка сна во многом зависит от того, как пациент чувствует себя утром, следует отметить, что прием ацетаминофена ассоциировался с чувством восстанавливающего сна, а после доксиламина был выявлен эффект последействия, что, возможно, связано с большой дозой препарата (25 мг). На наш взгляд, проведенное исследование демонстрирует эффективность анальгетиков в профилактике нарушений сна у пациентов с болью.

В 1995 г. было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование влияния однократной дозы доксиламина 15 мг при пероральном приеме на структуру сна и эффект последействия у здоровых [6]. В исследовании приняли участие 18 добровольцев (9 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 19 до 29 лет (средний возраст 23,9 года). Дизайн включал 2 последовательных этапа с интервалом в 1 нед, в течение

которых всем участникам исследования назначался однократный прием доксиламина или плацебо 15 мг перед сном в 23:00. После каждого из двух однократных приемов препарата проводились полисомнография с анализом 10-секундных эпох и самооценка сна. Эффект последействия оценивался с помощью тестов на кратковременную память (повторение возрастающей последовательности в прямом и обратном направлениях), теста на скорость реакций (тест на вычеркивание), визуальной аналоговой шкалы скорости реакции (оценка степени сонливости, уровня тревожности, энергичности, ясности сознания) и теста на повторное засыпание (определение доли испытуемых, которые засыпали в течение 20 мин) через 10, 12, 14, 16 и 18 ч после приема препарата. Анализ переносимости проводился по описанию нежелательных эффектов с указанием частоты их возникновения в каждой группе.

Были получены следующие результаты: при приеме доксиламина, по данным полисомнографии (табл. 1), уменьшалась средняя продолжительность времени засыпания до $15,9 \pm 10,7$ мин (при плацебо $31,5 \pm 45,3$ мин), однако это различие не достигало достоверной значимости.

Показатели времени периода сна, общего времени сна, количества пробуждений в период сна и циклов сна в двух группах значительно не отличались и имели сопоставимые значения. При этом снижение времени бодрствования в период сна было достоверно более выражено после приема доксиламина ($38,2 \pm 19,3$ мин в группе доксиламина и $49,4 \pm 30,2$ мин в группе плацебо; $p < 0,01$). Прием доксиламина приводил к более значительному уменьшению времени I стадии сна ($54,3 \pm 50,0$ и $99,8 \pm 95,2$ мин; $p < 0,01$) и увеличению длительности II стадии сна ($176,2 \pm 50,0$ и $147,0 \pm 73,9$ мин; $p < 0,05$). При этом доксиламин не влиял на продолжительность III и IV стадий медленного сна и фазы быстрого сна. После приема доксиламина субъективные характеристики сна в целом были сравнимы с таковыми для сна в обычных условиях.

Ни у одного из принимавших доксиламин не было отмечено каких-либо изменений кратковременной памяти и скорости реакций. Результаты тестов на кратковременную память и скорость реакции (тест на вычеркивание) были идентичны на двух этапах исследования и не изменялись на протяжении всего периода наблюдения. Результаты самооценки уровня энергичности, ясности сознания, возможных признаков тревожности или сонливости по визуальной аналоговой шкале не отличались в группах доксиламина и плацебо. Тест на повторное засыпание не выявил значительных различий между группами доксиламина и плацебо в течение 18 ч после приема препаратов. Через 10 ч после приема доксиламина число заснувших в течение 20 мин со-

ДОНОРМИЛ®

ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА

-  Сохраняет физиологическую структуру сна^{1,2}
-  Применяется за 15–30 мин. до сна¹
-  Не выявлено признаков синдрома отмены³
-  Может применяться на протяжении всей беременности¹



Ночь для сна! Рекомендуем вам!

Инструкция по медицинскому применению препарата ДОНОРМИЛ®

Регистрационный номер: П №008683/01. Торговое название: ДОНОРМИЛ®. Международное непатентованное название: доксиламин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: доксиламина сукцинат – 15 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, магния стеарат – 2 мг; состав пленочной оболочки: макрогол 6000 – 1 мг, гипромеллоза – 2,3 мг, Селгисперс AP 7001 (гипромеллоза 2–4%; титана диоксид С1 77891 25–31%; пропиленгликоль 30–40%, вода до 100%) – 0,70 мг. Фармакотерапевтическая группа: антагонист H1–гистаминовых рецепторов. Код АТХ: R06AA09. Показания к применению: проходящие нарушения сна. Противопоказания: повышенная чувствительность к доксиламину, другим компонентам препарата, или к другим антигистаминным средствам, закрытоугольная глаукома или семейный анамнез закрытоугольной глаукомы, заболевания уретры и предстательной железы, сопровождающиеся нарушением оттока мочи, врожденная галактоземия, глюкозо–галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы, детский и подростковый возраст (до 15 лет). Применение при беременности и лактации: доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. Кормить грудью при применении препарата не следует. Способы применения и дозы: внутрь. По 1/2 – 1 таблетки в день за 15–30 минут до сна. Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу. Побочные действия: со стороны желудочно–кишечного тракта – запор, сухость во рту; со стороны сердечно–сосудистой системы – ощущение сердцебиения; со стороны органов зрения – нарушения зрения и аккомодации, нечеткое зрение; со стороны почек и мочевыводящих путей – задержка мочи; со стороны нервной системы – сонливость в дневное время, спутанность сознания, галлюцинации; со стороны лабораторных показателей – увеличение уровня креатинфосфокиназы; со стороны опорно–двигательного аппарата – рабдомиолиз. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией. Отпускается по рецепту. Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил®, РУ П №008683/01. 2. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Применение Донормила в терапии инсомнии // Лечение нервных болезней. Т. 6. 2 (16). 2005; 2. С. 23–26. 3. Шавловская О. А. Применение препарата Донормил® (доксиламин) в клинической практике // РМЖ 2011. №30. С. 1877–1883

Информация для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Донормил®

ООО «Бристол–Майерс Сквибб»
105064 г. Москва, ул. Земляной Вал дом 9,
тел.: +7(495)775 9267,
факс: +7(495)775 9273

Первый медицинский канал



Онлайн телевидение для врачей

- Более 80 000 зрителей
- Свыше 1 500 городов вещания
- 40 специализаций
- Вещание в прямом эфире
- Телесеминары, школы, репортажи с мероприятий, круглые столы, видеоконференции
- Прямое общение с лекторами в режиме on-line



ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИА СФЕРА

Тел.: 8-800-1001-786
www.1med.tv

Таблица 1. Показатели полисомнографии у обследованных обеих групп

Показатель	Группа доксиламина (n=18)	Группа плацебо (n=18)	Нормативный показатель
Время засыпания, мин	15,9±10,7	31,5±45,3	≤30 мин
Время периода сна, ч	7,94±0,29	8,01±0,03	
Общее время сна, ч	7,20±0,40	7,05±0,48	
1-я стадия (% от ОВС), мин	54,3±50,0*13	99,7±95,2*25	5%
2-я стадия (% от ОВС), мин	176,1±50,5***41	147,0±73,9***34	50%
3-я стадия (% от ОВС), мин	97,1±41,823	85,2±37,12	3-я и 4-я стадии: 15—25%
4-я стадия (% от ОВС), мин	61,2±31,514	51,3±37,412	
ФБС (% от ОВС), мин	39,5±23,29	36,4±25,39	15—25%
Количество активаций (микробоуждений)	112,5±69,7	129,2±89,5	
Время бодрствования в период сна, мин	38,2±19,3**	49,4±30,2**	≤30 мин
Продолжительность 4-й стадии 1-го цикла сна, мин	60,3±48,6	60,8±49,6	
Латентный период ФБС, мин	155,5±73,4	169,7±80,7	60—90 мин
Количество циклов сна	2,72±1,0	2,67±1,6	4—6

Примечание. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,02$; *** — $p < 0,05$. ОВС — общее время сна.

ставило 59%, после приема плацебо — 65%. На протяжении всего дальнейшего периода измерений эти показатели не отличались в обеих группах, их значение снижалось на 6% каждые 2 ч: 65% через 12 ч, 59% через 14 ч, 53% через 16 ч и 47% через 18 ч. При проведении исследования не сообщалось о возникновении каких-либо нежелательных явлений. Анализ образцов крови, взятых через 10 ч после каждого приема препарата с целью определения содержания доксиламина, подтвердил, что препараты назначались в соответствии с рандомизационным списком.

По результатам исследования авторами были сделаны следующие выводы:

— доксиламин обладает снотворным эффектом, который выражается в уменьшении времени I стадии сна и удлинении II стадии;

— доксиламин не влияет (т.е. в целом существенно не изменяет) на III и IV стадии медленного сна (Δ -сон) и фазу быстрого сна;

— при однократном приеме доксиламина 15 мг у здоровых в целом сохраняется физиологическая структура сна, при этом отмечаются хорошее качество сна и отсутствие какого-либо последствия;

— перечисленные выше свойства доксиламина позволяют сопоставить его с золпидемом и предположить наличие аналогичной степени эффективности у пациентов, страдающих инсомнией. Сравнительное исследование данных препаратов, возможно, позволит подтвердить эту гипотезу.

Можно поставить под сомнение достоверность некоторых из этих выводов. Так, проведенное исследование действительно продемонстрировало отсутствие последствия приема доксиламина 15 мг у здоровых. Дискуссионным остается вопрос о наличии снотворного эффекта препарата, его влиянии на структуру и качество сна. Во-первых, для сравнения изменений показателей сна после приема средства (доксиламин или плацебо) и оценки его воздействия необходимо проведение фоновой полисомногра-

фии. Во-вторых, не было выявлено достоверных различий между группами по времени засыпания, кроме того, в исследовании речь шла о здоровых без нарушений сна, однако представленные данные полисомнографических исследований не соответствуют нормативным показателям (см. табл. 1). Возможно, это связано с особенностями расшифровки полисомнограммы: анализировались 10-секундные эпохи, а по международным стандартам длительность эпох составляет 20—30 с. Таким образом, представленное исследование не позволяет оценить влияние доксиламина на структуру сна.

В 1996 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования сравнения эффективности и переносимости доксиламина 15 мг и золпидема 10 мг при лечении инсомнии [7]. Наблюдали 338 амбулаторных пациентов (из них 74% — женщины) в возрасте от 18 до 70 лет, страдали инсомнией более 1 мес и имели как минимум 3 из следующих симптомов, которые проявлялись хотя бы в одну ночь из двух: время засыпания 30 мин или более, субъективная продолжительность сна менее 6 ч, не менее 2 пробуждений в течение ночи, слишком раннее пробуждение (на 2 ч раньше желаемого времени), ощущение усталости после ночного сна.

Пациенты были рандомизированы на три группы в соответствии с двойным слепым методом и каждый вечер в течение 14 сут принимали либо 15 мг доксиламина, либо 10 мг золпидема, либо плацебо, затем, по 22-е сутки, — только плацебо. Эффективность определялась главным образом на основании данных, полученных в 1, 15 и 22-е сутки наблюдения с помощью опросника Шпигеля, включающего оценку (в баллах) по следующим пунктам: время засыпания, качество сна, продолжительность сна, частота ночных пробуждений, количество сновидений, состояние утром после сна; а также на основании общей оценки эффективности и переносимости,

Таблица 2. Клинические исследования доксиламина

Автор	Год	Число испытуемых	Тип исследования	Метод оценки сна	Цель работы	Результат
М. Gene и соавт. [5]	1985	2931	Рандомизированное двойное слепое	Субъективные	Эффективность, безопасность	Слабая доказательная база эффективности, хорошая переносимость и безопасность
С. Hausser-Hauw и соавт. [6]	1995	18	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное	Объективные	Последействие	Отсутствие последействия, слабая доказательная база эффективности, хорошая переносимость и безопасность
В. Schadeck, и соавт. [7]	1996	338	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	Субъективные	Эффективность, безопасность	Слабая доказательная база эффективности, хорошая переносимость и безопасность
А.М. Вейн, [8], Я.И. Левин, К.Н. Стрыгин [9]	1997, 2005	50	Открытое несравнительное	Субъективные, объективные	Эффективность, безопасность	Слабая доказательная база эффективности, хорошая переносимость и безопасность
Р.Я. Адаменко [14]	2001	62	Открытое несравнительное	Субъективные	Эффективность, безопасность	Слабая доказательная база эффективности, хорошая переносимость и безопасность
А.Б. Смулевич и соавт. [12]	2006	47	Открытое несравнительное	Субъективные	Эффективность, безопасность	Слабая доказательная база эффективности, хорошая переносимость и безопасность
А.В. Густов и соавт. [13]	2006	30	Открытое несравнительное	Субъективные	Эффективность, безопасность	Слабая доказательная база эффективности, хорошая переносимость и безопасность
S. Videla и соавт. [15]	2013	12	Рандомизированное слепое двухпериодное кроссоверное	Субъективные	Фармако-кинетика	Хорошая переносимость и безопасность

сделанной врачом и пациентом, и дневника самоконтроля. Для оценки возможного синдрома отмены использовался опросник Тирера, состоящий из описания 20 субъективных симптомов.

По результатам анализа полученных данных авторами был сделан вывод, что доксиламин и золпидем значительно эффективнее плацебо по всем критериям опросника Шпигеля, за исключением пункта «сновидение». Достоверных различий между доксиламином и золпидемом по общему количеству баллов и отдельно каждому пункту опросника выявлено не было (табл. 2). Общий балл по опроснику Шпигеля значительно и на равную величину улучшился между 1-ми и 15-ми сутками в группах доксиламина (на $6,0 \pm 5,0$ балла) и золпидема (на $6,0 \pm 4,8$ балла), изменения были значительно более выражены, чем в группе плацебо ($3,5 \pm 4,7$ балла). Общая эффективность доксиламина и золпидема была оценена исследователями и пациентами выше, чем плацебо, без значимой разницы между двумя активными препаратами. Средние показатели общей эффективности в группах доксиламина, плацебо и золпидема были соответственно $2,4 \pm 1,0$, $3,0 \pm 0,9$ и $2,3 \pm 0,9$ балла по оценке исследователей и $3,4 \pm 1,0$, $2,8 \pm 1,0$ и $3,5 \pm 1,0$

балла по оценке пациентов. Оценили переносимость как хорошую 85,6% пациентов. У 30,2% пациентов отмечался, по крайней мере, один побочный эффект (статистически незначимое различие между тремя группами). Нежелательные эффекты, чаще всего отмечаемые при приеме доксиламина и золпидема, напрямую отражали их свойства. Сонливость и/или астения/усталость были отмечены у 13,5% пациентов, получавших доксиламин, и 6,7% пациентов, получавших золпидем. Функциональные гастроинтестинальные нарушения чаще отмечались при приеме золпидема (9,3%), чем плацебо (7,3%) и доксиламина (7,2%). Ни один из активных препаратов не вызывал синдрома отмены, общий балл и баллы по большинству пунктов опросника Тирера значимо не различались между тремя группами.

Авторы исследования пришли к следующим выводам:

- доксиламин является снотворным, эффективность которого сравнима с эффективностью золпидема (препарата сравнения при лечении бессонницы);
- исследование подтвердило хорошую переносимость доксиламина и золпидема и не выявило

синдрома отмены при прекращении приема доксиламина.

В приведенном выше исследовании авторы не предоставили данные опросников по каждой группе пациентов с указанием достоверности изменения оценок сна на фоне лечения. Обращает на себя внимание невысокая оценка пациентами эффективности лечения (3,4 балла по 5-балльной шкале). Субъективная оценка изменений сна не подтверждена объективными методами — полисомнографией. Исследование не имело кроссоверного дизайна, оценивалось воздействие разных препаратов на разных пациентов, что, на наш взгляд, не позволяет сравнивать их эффективность в отношении терапии инсомнии. Таким образом, авторы сделали корректные выводы, подтвержденные клиническими наблюдениями, относительно переносимости препаратов, чего нельзя сказать о сравнении эффективности двух снотворных средств.

Проводились исследования препаратов доксиламина и в России. Так, в Московском городском сомнологическом центре в 1997 г. было проведено открытое несравнительное исследование доксиламина под торговой маркой донормил с целью оценки его эффективности и безопасности у больных с инсомнией [8, 9]. Были обследованы 50 больных с инсомнией (16 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 24 до 60 лет, из них 10 пациентов с помощью полисомнографии. Все пациенты принимали доксиламин 15 мг за 15—30 мин до сна в течение 10 сут. Для оценки сна использовалась анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, включающая следующие показатели: длительность засыпания, продолжительность сна, количество ночных пробуждений, качество сна, количество сновидений, качество утреннего пробуждения. Максимальная суммарная оценка по анкете 30 баллов, 22 балла и более — показатели, характерные для здоровых, 19—21 балл — пограничные значения, показатели менее 19 баллов — признак неблагополучия [10]. Оценка данных полисомнографии осуществлялась на основе «Руководства по стандартизованной терминологии, технике регистрации и оценке сна человека» [11].

Было показано, что после терапии доксиламином достоверно улучшались все субъективные характеристики сна (кроме количества сновидений), что в конечном счете приводило к увеличению суммарной оценки сна на 36,8% (с 14,4 до 19,7 балла; $p < 0,05$). Результат воздействия лечения на характеристики сна, по данным полисомнографических исследований, не был однозначным. В целом на фоне приема препарата было отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение времени засыпания (49,5 и 21,1 мин), увеличение общего времени сна (305,3 и 341,6 мин) и длительности фазы быстрого сна (42,9 и 57,4 мин). Более подробный анализ позволил выделить две группы больных инсомнией: 1-я группа —

5 пациентов, у которых после приема доксиламина было зафиксировано улучшение показателей сна; 2-я группа — пациенты, у которых перечисленные выше показатели не изменились или ухудшились. Структура сна больных 1-й группы в фоне была существенно хуже, чем у пациентов 2-й группы. При этом они активнее отреагировали на доксиламин — у них более выражено улучшились такие показатели, как длительность сна (274,8 и 351,2 мин), засыпания (62,4 и 13,3 мин), Δ -сна (68,5 и 118,4 мин) и фазы быстрого сна (43,1 и 56,7 мин). Эти сдвиги у пациентов 1-й группы не достигли степени достоверности, что объясняется, скорее всего, небольшим количеством наблюдений. Больные 2-й группы, несмотря на большую фоновую сохранность структуры сна, наоборот, имели ухудшение сна на фоне применения доксиламина: у них увеличились латентные периоды 2-й стадии (12 и 42 мин, $p < 0,05$) и дельта-сна (35 и 75 мин, $p < 0,05$), длительность 1-й стадии (60 и 103 мин, $p < 0,05$).

При проведении исследования побочные эффекты лечения отмечены не были. Эффективность препарата как хорошую и отличную исследователи оценивали в 81% случаев, безопасность как отличную и хорошую — в 98% случаев.

На основании полученных данных авторы сделали вывод, что доксиламин является эффективным и безопасным средством в терапии инсомнии. Несомненное достоинство этой работы — проведение объективной оценки изменения показателей сна при терапии доксиламином, но количество наблюдений было недостаточным для создания доказательной базы эффективности препарата. Несмотря на то что в целом было отмечено улучшение объективных показателей сна на фоне приема препарата, лишь у 5 или 10 пациентов оно было подтверждено полисомнографией. В исследовании не проводилась оценка эмоциональных нарушений, часто сопутствующих инсомнии, и соответственно оценка влияния доксиламина на сон в корреляции с психосоматическим статусом больных, что, возможно, позволило бы определить предикторы эффективности препарата.

В Научном центре психического здоровья РАН в 2006 г. было проведено открытое несравнительное исследование эффективности препарата доксиламина под торговой маркой донормил при инсомнии для определения контингента пациентов с пограничными состояниями и малопрогрессирующими эндогенными заболеваниями [12]. Были обследованы 47 больных (22 мужчины, 25 женщин, средний возраст $40,16 \pm 13,46$ года) с жалобами на нарушения сна в структуре тревожно-фобических, депрессивных, астенопатических и ипохондрических расстройств, которым был назначен донормил в дозе от 7,5 до 30 мг перорально за 30 мин до отхода ко сну в течение 15 сут. В зависимости от нозологии пациен-

ты дополнительно получали (в средних и высоких дозах) антипсихотики (рисполепт, оланзапин, сульпирид, солиан, галоперидол) в сочетании с антидепрессантами (пароксетин, флувоксамин, сертралин, тианептин, амитриптилин, имипрамин, людиомил, пиразидол) и нормотимиками (карбамазепин). Доксиламин не назначали одновременно с транквилизаторами, вечерний прием нейролептиков и антидепрессантов был перенесен на 18:00. Для оценки динамики сна использовали анкету балльной оценки субъективных характеристик сна. Анкету заполняли дважды: до начала лечения доксиламином и на 15-е сутки лечения. Критерием эффективности психофармакотерапии инсомнии служила субъективная оценка пациента с увеличением показателя по шкалам анкеты на момент окончания терапии минимум до 24 баллов, критерием неэффективности выступало отсутствие, по мнению больного, положительного действия в течение 5 сут. Положительный эффект от лечения доксиламином наблюдали в 30 (64%) случаях.

По данным исследования, применение препарата оказало влияние на следующие показатели сна: ускорялось засыпание (у 22 пациентов из 30); увеличивалась глубина сна, уменьшалось количество сновидений (при этом 5 из 30 пациентов, страдавших ночными кошмарами, перестали жаловаться на тревожные сновидения); практически не менялось количество ночных пробуждений (из 12 пациентов только 2 отметили снижение частоты ночных пробуждений и 1 пациент перестал жаловаться на них); улучшалось качество утреннего пробуждения (только у 3 пациентов из 30 по утрам отмечалась вялость, которая редуцировалась при снижении дозы препарата).

Исследователями был проведен также подробный анализ эффективности доксиламина в корреляции с клинической картиной и нозологической формой психопатологических расстройств. Было показано, что в клинической картине пациентов, ответивших на лечение, преобладали депрессивный и тревожно-фобический синдромы, однако наблюдались случаи редукции инсомнии, возникавшей в рамках астенопатического и ипохондрического синдромов. По нозологической принадлежности психопатологических расстройств преобладали пациенты с личностными расстройствами (46%), кроме того, была выражена доля больных с психопатоподобной шизофренией (истерошизофренией) — 37%. Расстройства циклотимического уровня были диагностированы у 17% пациентов. Отсутствие эффекта от лечения наблюдали у 17 (36%) больных, из них 8 страдали эндогенной депрессией с негативной аффективностью и отчуждением соматочувственных влечений, 2 пациентов можно было расценить как так называемых ипохондриков сна в рамках шизофрении со сверхценными идеями, где речь шла не

столько о расстройствах сна, сколько о параноической борьбе за его «восстановление», 7 пациентов не отличались от больных, ответивших на лечение, ни по симптоматике, ни по нозологической принадлежности. Зарегистрированные побочные эффекты включали вялость и сонливость утром, у амбулаторных больных — трудность включения в трудовую деятельность. Все нежелательные явления редуцировались в течение первых 5 сут приема препарата или при снижении дозы — 3 пациентам из 30 пришлось снизить первоначально назначенную дозу (15 мг) до 7,5 мг.

На основании полученных результатов авторами был сделан вывод, что применение доксиламина высокоэффективно при нарушениях сна средней и легкой степени выраженности, формирующихся в рамках аффективных расстройств циклотимического уровня, личностных расстройств и вялотекущей шизофрении, не сопровождается какими-либо побочными эффектами, а также эффектом последствие. По мнению авторов, положительный эффект доксиламина в терапии нарушений сна наблюдался в 64% случаев, однако даже в этих случаях достоверные изменения касались только двух показателей анкеты — времени засыпания ($2 \pm 0,95$ и $4,39 \pm 0,72$ мин) и суммы баллов ($14,56 \pm 2,95$ и $23,82 \pm 1,99$ балла).

Несомненным достоинством работы была попытка определить предикторы эффективности препарата в связи с клинической картиной и нозологической формой психических расстройств, но, по нашему мнению, для этого необходимо значительно большее количество наблюдений. Основная проблема в оценке результатов этого исследования — сопутствующая терапия психотропными препаратами, большинство из которых могут оказывать значительное влияние на сон. На основании представленных данных остается непонятным, назначался ли доксиламин на фоне предшествующей терапии, неэффективной в отношении нарушений сна, или одновременно с другими препаратами и соответственно каков вклад каждого из них во влияние на сон. Исходя из сказанного выше, вывод авторов о высокой эффективности доксиламина в данной категории больных представляется недостаточно убедительным, в то время как неэффективность препарата в группе больных с эндогенной депрессией и шизофренией со сверхценными идеями вполне укладывается в представление о вторичной природе расстройств сна при психических заболеваниях.

На базе Нижегородской государственной медицинской академии в 2006 г. было проведено открытое несравнительное исследование с целью оценки эффективности применения препарата доксиламина дономил в лечении инсомнии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией [13]. Были обследованы 30 больных (8 мужчин и 22 женщины, средний возраст $58 \pm 2,6$ года) с хронической инсомнией

и дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии. Пациентам в возрасте до 60 лет назначался доксиламин в дозе 15 мг, старше 60 лет — 7,5 мг за 30 мин до сна в течение 10 сут. Для оценки эффективности использовалась анкета балльной оценки субъективных характеристик сна.

Согласно результатам исследования, при применении доксиламина достоверно ($p < 0,01$) улучшались все оцениваемые субъективные характеристики сна, что в конечном итоге приводило к увеличению суммарной оценки от $14,88 \pm 0,64$ до $22,29 \pm 0,41$ баллов. Побочных эффектов зарегистрировано не было. Авторы исследования сделали вывод об эффективности и безопасности применения препарата в терапии инсомнии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Основные недостатки этой работы: дизайн (открытое несравнительное исследование); оценка эффективности основана на субъективных данных; небольшое количество наблюдений, что снижает уровень его доказательности.

Имеются сообщения украинских коллег о проведении исследования эффективности препарата донормил у больных с инсомнией, страдающих гипертонической болезнью и хронической недостаточностью мозгового кровообращения [14]. В это исследование были включены 62 больных (20 мужчин и 42 женщины) в возрасте от 46 до 78 лет с различными формами инсомнии. Больным с легкой и кратковременной инсомнией назначался доксиламин 7,5 мг, а с хронической формой инсомнии — 7,5—15 мг за 15—30 мин до сна. Регистрировались наступление сна и его длительность.

По данным авторов, в результате лечения доксиламином у больных по окончании 10-дневного курса восстанавливался физиологический сон, побочного действия препарата и каких-либо соматических расстройств в результате приема доксиламина не наблюдалось. Авторами был сделан вывод, что доксиламин представляет собой эффективное и безопасное средство при всех видах инсомнии. Основными недостатками этой работы, как и представленной ранее, являются дизайн (открытое несравнительное исследование); оценка эффективности на основании субъективных данных; небольшое количество наблюдений. Из представленных данных непонятно, на основании чего авторами был сделан вывод о восстановлении у больных физиологического сна.

Обращает на себя внимание одноцентровое, рандомизированное, слепое, двухпериодное, кроссоверное исследование, проведенное для сравнения фармакокинетики, биодоступности и пропорциональности двух доз доксиламина сукцината (12,5 и 25 мг), опубликованное в 2013 г. [15]. В исследовании приняли участие 12 здоровых (3 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 28 до 58 лет (средний воз-

раст 43 года), которые получали однократную дозу препарата на 1-е и 8-е сутки исследования. Кровь для определения уровня доксиламина в плазме (с помощью жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией) брали до и в течение 60 ч после приема лекарственного средства. Безопасность препарата контролировалась с помощью оценки жизненных показателей, клинических и биохимических анализов крови, мочи, 12-канальной электроэнцефалографии, фиксации неблагоприятных событий. Исходя из полученных результатов, было показано, что концентрация препарата в плазме крови увеличивалась линейно и была дозозависимой. Никаких умеренных или тяжелых побочных эффектов во время исследования, а также изменений лабораторных показателей и электроэнцефалограммы зарегистрировано не было. Наиболее часто регистрируемым неблагоприятным событием в этом исследовании была сонливость. После приема 12,5 мг доксиламина о возникновении сонливости сообщили 2 (17%) участника исследования, после приема препарата в дозе 25 мг — 6 (50%). Следует отметить, что 2 из последних отмечали сонливость и при приеме 12,5 мг доксиламина. Фактически при приеме доксиламина сонливость должна считаться фармакодинамическим эффектом, связанным с клинической эффективностью при лечении инсомнии, и возникать у всех пациентов. С этой позиции полученные результаты косвенно свидетельствуют о степени эффективности препарата в качестве снотворного средства.

На наш взгляд, это исследование в очередной раз продемонстрировало безопасность и хорошую переносимость доксиламина. Его результат позволяет утверждать, что седативный эффект доксиламина пропорционален дозе препарата, у здоровых он проявлялся не более чем в 50% случаев.

Количество проведенных и доступных для обзора исследований по изучению влияния доксиламина на сон человека не велико, при этом часть из них проводилась на здоровых с целью оценки наличия эффекта последствия препарата [6] или фармакокинетики [15], следовательно, позволяет лишь косвенным образом судить об эффективности доксиламина при инсомнии (см. табл. 2).

Обращает на себя внимание не слишком большое число больных, получавших препарат, в каждом из исследований, что не позволяет статистическому критерию достигать достаточной мощности, особенно при разделении на подгруппы. Это прослеживается во всех работах, за исключением исследования влияния доксиламина и ацетаминофена на сон послеоперационных больных, но даже в нем только 50% пациентов принимали доксиламин, кроме того, больные не страдали инсомнией и лишь предполагали возможность появления нарушений сна после оперативного вмешательства, о чем сви-

детельствует сопоставимый эффект препаратов и плацебо.

Открытые несравнительные исследования эффективности доксиламина в терапии инсомнии, а их большинство, по современным критериям не являются достаточно доказательными, поскольку в них не производится сопоставление с эффектом плацебо.

Обзор показал, что утверждения об эффективности доксиламина как снотворного средства основаны на субъективных методах оценки сна, которые часто могут не совпадать с реальной картиной. Заявления некоторых авторов, что препарат вызывает нормальный физиологический сон, не изменяет структуру сна, оказываются не подтвержденными результатами объективного метода исследования сна — полисомнографией. Количество проведенных исследований и их качество, а также число испытуемых, принявших в них участие, недостаточно для создания надежной доказательной базы эффективности доксиламина при нарушениях сна.

Во всех проведенных исследованиях авторами признается, что доксиламин обладает снотворным действием, но предсказать его выраженность у конкретного пациента не представляется возможным,

поскольку не были определены предикторы эффективности препарата. При этом важно отметить, что все исследования продемонстрировали безопасность и хорошую переносимость доксиламина.

Анализ данных доступных исследований эффективности и безопасности доксиламина при хронической инсомнии позволяет сделать вывод, что доксиламин обладает снотворным эффектом и является достаточно безопасным препаратом. Эффективность его представляется избирательной. Возможно, это связано с тем, что, воздействуя на механизмы поддержания бодрствования, препарат лишь опосредованно оказывает влияние на механизмы поддержания сна и при дисфункции последних оказывается малоэффективным. Для уточнения предикторов эффективности и изучения влияния доксиламина на структуру сна необходимо проведение исследований с использованием объективных методов в корреляции с психосоматическим статусом больных с инсомнией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *American Academy of Sleep Medicine*. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Ковальзон В.М. Роль гистаминергической системы головного мозга в регуляции цикла бодрствование—сон. *Физиология человека*. 2013; 39(6):13-23. [Kovalzon VM. The role of the histaminergic system of the brain in the regulation of the wakefulness-sleep cycle. *Human physiology*. 2013;39(6):13-23. (In Russ.)].
3. Ковальзон В.М., Стрыгин К.Н. Нейрохимические механизмы регуляции сна и бодрствования: роль блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Эффективная фармакотерапия (Спец. выпуск «Сон и его расстройства»)*. 2013;12:8-15. [Kovalson VM, Strygin KN. Neurochemical mechanisms of sleep and wakefulness regulation: the role of histamine receptor blockers in the treatment of insomnia. *Effective pharmacotherapy (Specialist. Issue «Sleep and its frustration»)*. 2013;12:8-15. (In Russ.)].
4. Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:121.
5. Gene M, Smith GM, Porter H, Smith PH. Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clinpharmacol Ther*. 1985;37(5):549-557.
6. Hausser-Hauw C, Fleury B, Scheck F, Pello JY, Lebeau B. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of Doxylamine in healthy volunteers. *Sep Hop Paris*. 1995;71:(23-24):742-750.
7. Schadeck V, Chelly M, Amsellem D, Cohen A, Peraudeau P, Scheck F. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia. *Sep Hop Paris*. 1996;72(13-14):428-439.
8. Вейн А.М. *Отчет об исследовании Донормила у больных инсомнией*. М.: Центр сомнологических исследований; 1997. [Wein AM. *Report on Donormil's study in patients with insomnia*. М.: Center for somnological research; 1997. (In Russ.)].
9. Левин Я.И., Стрыгин К.Н. Донормил в терапии инсомнии. *Лечение нервных болезней*. 2005;6(2):23-26. [Levin YaI, Strygin KN. Donormil in therapy of insomnia. *Treatment of nervous diseases*. 2005;6(2):23-26. (In Russ.)].
10. Левин Я.И., Елигулашвили Т.С., Посохов С.И., Ковров Г.В., Башмаков М.Ю. Фармакотерапия инсомний: роль Имована. В кн.: *Расстройство сна*. Под ред. Александровского Ю.А. и Вейна А.М. СПб.: Медицинское информационное агентство; 1995. [Levin YaI, Eligulashvili TS, Posokhov SI, Kovrov GV, Bashmakov MYu. Farmakoterapiyainsonnii: rol' Imovana. V kn.: *Rasstroistva sna*. Pod red. Aleksandrovskogo YuA i Veina AM. SPb.: Meditsinskoe informatsionnoe agestvo; 1995. (In Russ.)].
11. Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring for sleep stages of human subjects*. Bethesda, Washington D.C. U.S.: Government Printing office; 1968.
12. Смулевич А.Б., Железнова М.В., Павлова Л.К. Применение препарата Донормил при лечении нарушений сна средней и легкой степени выраженности в практике психиатра. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2006;8(1):12-17. [Smulevich AB, Zheleznova MV, Pavlova LK. The use of the drug «Donormil» in the treatment of sleep disorders of medium and mild severity in the practice of a psychiatrist. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2006;8(1):12-17. (In Russ.)].
13. Густов А.В., Смирнов А.А., Желтова О.Ю. Эффективность применения дономрила в лечении инсомнии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(3):64. [Gustov AV, Smirnov AA, Zheltova OYu. Efficacy of donormyl in the treatment of insomnia in patients with dyscirculatory encephalopathy. *Journal neurology and psychiatry im. S.S. Korsakov*. 2006;106(3):64. (In Russ.)].
14. Адаменко Р.Я. Лечение инсомнии у больных хронической недостаточностью мозгового кровообращения. *Журнал практического врача*. 2001;5:45-51. [Adamenko R.YA. Lechenie insomnii u bol'nyh hronicheskoy nedostatochnost'yu mozgovogo krovoobrashcheniya. *Zhurnal prakticheskogo vracha*. 2001;5:45-51. (In Russ.)].
15. Videla S, Cebrecos J, Lahjou M, Wagner F, Guibord P, Xu Z, Cabot A, Encabo M, Encina G, Sicard E, Sans A. Pharmacokinetic Dose Proportionality Between Two Strengths (12.5 mg and 25 mg) of Doxylamine Hydrogen Succinate Film Coated Tablets in Fasting State: A Single-Dose, Randomized, Two-Period Crossover Study in Healthy Volunteers. *Drugs RD*. 2013;(13):129-135. [accessed May 22, 2018]. <https://www.researchgate.net/publication/236599819> (In Russ.)].

<https://doi.org/10.17116/jnevro20181184283>

Нарушения сна и бодрствования при нейродегенеративных заболеваниях

О.В. ЯКОВЛЕВА^{1*}, М.Г. ПОЛУЭКТОВ², О.С. ЛЕВИН¹, Е.А. ЛЯШЕНКО¹

¹Центр экстрапирамидных заболеваний ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

В статье рассматривается феноменология нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера. Вовлечение в нейродегенеративный процесс центров регуляции сна и бодрствования, вторичное влияние других симптомов заболеваний, побочные эффекты лекарственной терапии способствуют широкой распространенности нарушений сна и бодрствования у таких больных. Помимо анализа актуальной литературы, касающейся современных представлений о механизмах развития и клинических проявлениях этих расстройств, обсуждаются методы их лечения.

Ключевые слова: сон, инсомния, дневная сонливость, расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, синдром обструктивного апноэ сна, синдром беспокойных ног, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, мелатонин.

Sleep and wakefulness disorders in neurodegenerative diseases

O.V. YAKOVLEVA, M.G. POLUEKTOV, O.S. LEVIN, E.A. LYASHENKO

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The article reviews the phenomenology of sleep and wakefulness disorders in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. Degeneration of sleep and wakefulness centers, secondary effect of other symptoms of diseases and side-effects of drug therapy lead to a widespread prevalence of sleep and wakefulness disturbances in these patients. Along with the review of actual literature concerning mechanisms of development and clinical features of these disorders, the authors discuss principal methods for their treatment.

Keywords: sleep, insomnia, excessive daytime sleepiness, REM behavior disorder, obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, melatonin.

Болезнь Паркинсона (БП) и болезнь Альцгеймера (БА) являются наиболее распространенными нейродегенеративными заболеваниями и встречаются среди населения старше 65 лет с частотой 0,5—1,7 и 3—4,5% соответственно [1, 2]. Хотя двигательные нарушения при БП и когнитивный дефект при БА являются ведущими клиническими проявлениями, в настоящее время много внимания уделяется и другим симптомам этих заболеваний, которые встречаются более чем у 1/2 больных.

Нарушения сна у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, как правило, не являются патогномоничными, однако их частота значительно выше, чем в общей популяции. Еще Джеймс Паркинсон наблюдал нарушения сна и бодрствования

при БП. В своем «Эссе о дрожательном параличе» он писал: «Сон у больных сильно нарушен. Дрожание конечностей сохраняется во время сна и усиливается до тех пор, пока не приведет к пробуждению пациента... и, наконец, у пациентов наблюдается постоянная сонливость и даже небольшая спутанность сознания». По современным данным, нарушения сна и бодрствования являются вторым по распространенности немоторным симптомом БП и наблюдаются у 60—90% больных [3]. Спектр расстройств сна и бодрствования при БП разнообразен: нарушения циркадианных ритмов, изменение структуры и фрагментация сна, инсомния, дневная сонливость, расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (ФСБДГ), синдром об-

структивного апноэ сна (СОАС), синдром беспокойных ног (СБН) и периодические движения конечностей (ПДК) во сне. Нарушения циркадианных ритмов, фрагментация сна, дневная сонливость и приступы засыпания отмечаются не менее чем у 30—50% пациентов с БА [4].

Причины нарушений сна и бодрствования при нейродегенеративных заболеваниях

Нарушения сна и бодрствования при БА имеют сложный генез и могут быть связаны со следующими факторами:

- повреждение структур, непосредственно участвующих в регуляции сна и бодрствования (ядра шва, педункулопонтинное ядро, таламус, структуры гипоталамуса, голубое пятно), и вторичное влияние повреждения дофаминергической и других систем;
- возрастные изменения ЦНС (снижение стабильности циркадианного пейсмейкера, уменьшение выработки мелатонина);
- двигательные нарушения в ночное время (ночная акинезия, ригидность, тремор, акатизия);
- влияние немоторных симптомов БА: болевые синдромы, никтурия, когнитивные и аффективные нарушения (депрессия, тревога);
- расстройство дыхания во сне (СОАС).

Патоморфологическим субстратом БА является гибель нейронов вследствие избыточного накопления в них белка α -синуклеина и телец Леви [3]. Измененные нейроны еще на ранних стадиях болезни обнаруживаются в ядрах ствола головного мозга, гипоталамусе и переднем мозге, которые являются центрами регуляции процессов сна и бодрствования. Одной из причин затрудненного засыпания и нарушения медленного сна при БА может быть дегенерация серотонинергических нейронов ядер шва, а расстройства поведения в ФСБДГ (РПБДГ) могут быть обусловлены повреждением холинергических нейронов педункулопонтинного ядра, считающегося генератором этой фазы сна [4].

Важное значение в патогенезе нарушений сна и бодрствования может иметь вызванная дефицитом дофамина в стриатуме патологическая импульсация от базальных ганглиев, которая направлена как к ретикулярному ядру таламуса, так и педункулопонтинному ядру и способна изменять их функциональное состояние [4]. На животных моделях БА было показано, что введение веществ, повреждающих дофаминергические нейроны, приводит к развитию нарушений сна и бодрствования. Например, прямое введение 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) в черную субстанцию приводило к снижению процентного содержания ФСБДГ и латентности сна у крыс [5]. Введение МФТП приматам сопровождалось немедленным нарушением ритмов суточной активности и развитием повышенной дневной сонливости [5].

Повреждение латерального гипоталамуса, в котором расположена небольшая группа орексинергических нейронов, является основной причиной развития дневной сонливости у пациентов с БА. Орексинергическая система является главным центром бодрствования и обеспечивает активацию других нейромедиаторных систем, а затем коры головного мозга [3]. R. Gronczek и соавт. [6] в 2007 г. показали, что количество орексинергических нейронов в гипоталамусе больных БА снижено почти в 2 раза по сравнению с контрольной группой, а содержание орексина в префронтальной коре и вентрикулярной цереброспинальной жидкости соответственно на 40 и 25% ниже. В этом же году T. Thannickal и соавт. [7] выявили, что степень потери нейронов коррелирует со стадией заболевания: у больных с I стадией по Хенну и Яру количество орексинергических нейронов снижалось на 23%, тогда как при V стадии — на 62%.

Известно, что у больных БА происходит уплощение кривой суточной секреции мелатонина и смещение ночного пика его выделения, усиливающиеся с течением заболевания [5]. Клинически эти нарушения могут проявляться синдромом задержки фазы сна с развитием нарушений засыпания вечером и дневной сонливости в первой половине дня.

Существенное влияние на регуляцию сна и бодрствования оказывают противопаркинсонические средства. Низкие дозы дофаминергических средств оказывают седативное действие, более высокие дозы затрудняют засыпание, могут вызывать ночные кошмары, галлюцинации, фрагментацию сна, дневную сонливость. В то же время они способствуют уменьшению ночной акинезии и ригидности, ПДК и таким образом могут улучшать сон. Влияние леводопы на сон зависит от дозы препарата и времени его приема. Прием стандартного препарата леводопы за 2 ч до сна обычно не оказывает существенного воздействия на сон, но его прием за полчаса до сна приводит к подавлению ФСБДГ в первой половине ночи и может затруднить засыпание [8].

Нейродегенеративный процесс при БА также сопровождается дисфункцией различных нейромедиаторных систем, вовлеченных в регуляцию процессов сна и бодрствования. На экспериментальных моделях БА было показано, что холинергические нейроны в большей степени, чем другие, чувствительны к нейротоксическому эффекту β -амилоида, что ведет к их гибели [9]. Роль холинергической системы в регуляции сна заключается в инициации и поддержании ФСБДГ. Таким образом, повреждение этой нейромедиаторной системы при БА ведет к изменению продолжительности и структуры ФСБДГ. У пациентов с БА также выявляется серотонинергический и норадренергический дефицит в связи с дегенерацией нейронов ядер шва и голубого пятна. Недостаток катехоламинов ведет не только к более частым аффективным расстройствам, но и наруше-

ниям сна и бодрствования [4]. По данным патолого-анатомических исследований [10], при БА, как и БП, происходит снижение численности орексинергических нейронов.

β -Амилоид и τ -протеин при БА выявляются в супрахиазмальном ядре (главный центр регуляции циркадианных ритмов) еще на преклинической стадии болезни. Вследствие этого у пациентов с БА довольно рано происходит изменение профиля секреции мелатонина [5].

Большим количеством исследований было показано, что пациенты с нейродегенеративными заболеваниями демонстрируют десинхроноз на молекулярном уровне. Так, К. Fife и соавт. [5] в лейкоцитах крови пациентов с БП обнаружили снижение уровня экспрессии часового гена *Bmal1* в вечернее время, отсутствующее в контрольной группе. В другом исследовании [11] также наблюдали снижение экспрессии гена *Bmal2*, однако данные по генам *Clock* и *Dec1* не отличались в группах БП и сравнения. В ротеноновой модели БП выявлялось снижение пиков экспрессии *Per2*, *Cry1*, *Cry2* и *Bmal1*, а также базального уровня экспрессии *Per1*, *Cry1* и *Bmal1*. С целью регуляции ритма экспрессии генов применялся мелатонин, однако его назначение сопровождалось восстановлением экспрессии только *Per1* и не оказало эффекта на другие часовые гены, что показывает различную чувствительность генов к мелатонину [12].

Как и при БП, у пациентов с БА также нарушается экспрессия часовых генов в периферических клетках, в том числе *Bmal1* [12]. У. Wu и соавт. [13] описали нарушение ритмичности транскрипции *Bmal1*, *Per1* и *Cry1* у пациентов на развернутых и даже преклинических стадиях БА. Д. Craig и соавт. [14] выявили, что полиморфизм гена моноаминоксидазы А, приводящий к усилению ее активности и снижению содержания свободного серотонина (источник синтеза мелатонина), связан с нарушениями циркадианных ритмов.

Расстройства сна и бодрствования при БП

Наиболее часто расстройства сна при БП носят характер *хронической инсомнии*. Нарушение засыпания возникает у $2/3$ больных БП и может быть связано с усилением симптомов паркинсонизма в ночное время, приемом противопаркинсонических средств, акатизией или СБН [15].

Нарушение поддержания сна с частыми ночными пробуждениями отмечается почти у 90% больных. В норме здоровый человек меняет позу во время сна каждые 20 мин. Из-за усиления гипокинезии больные оказываются не в состоянии регулярно менять позу, что приводит к нарастающему дискомфорту и пробуждению. Причиной ночных пробуждений также могут стать усиление ригидности и дрожания, нередко происходящее при переходе от

глубоких к поверхностным фазам сна, лекарственные дискинезии, чаще всего болезненная дистония стопы, ночная миоклония, боли в конечностях, а также ПДК и нарушения дыхания во сне.

У некоторых больных возникает чувство беспокойства, императивно заставляющее их совершать движения (ночная акатизия). Более чем у $1/2$ больных БП ночью возникают крампи в мышцах голени, что также может быть причиной пробуждения. Фрагментация сна при БП может быть связана с нейрогенными нарушениями мочеиспускания или сопутствующими урологическими проблемами. Раннее утреннее пробуждение чаще всего обусловлено депрессией, приемом на ночь алкоголя или седативных средств, нарушениями циркадианных ритмов, а также усилением паркинсонической симптоматики на фоне ослабления действия вечерней дозы леводопы.

К наиболее частым *парасомниям*, наблюдающимся при БП, относятся РПБДГ, ПДК и ночная миоклония. Во время медленного сна у многих больных БП регистрируются ПДК, преимущественно вовлекающие нижние конечности и характеризующиеся разгибанием I пальца, тыльным сгибанием стопы и сгибанием ноги в коленном суставе. В отличие от миоклоний ПДК продолжаются более длительное время (до 5 с), бывают односторонними, ритмично повторяются каждые 20—40 с. Выраженные ПДК могут стать причиной частых ночных пробуждений. По-видимому, они патогенетически связаны с дефицитом дофамина в головном мозге, но могут наблюдаться и в отсутствие паркинсонизма. Часто они сопровождают СБН.

Ночная миоклония (вздрагивания) — кратковременные мышечные подергивания, обычно возникающие во время медленного сна. Ночная миоклония во многих случаях бывает обусловлена длительным лечением леводопой, появляется у больных с дневными дискинезиями. Предполагается, что ночная миоклония связана с усилением серотонинергической передачи, которая может происходить под влиянием леводопы. Антисеротониновые средства (метисергид) способны блокировать приступы ночных миоклоний.

РПБДГ — это форма парасомнии, которая проявляется яркими, устрашающими сновидениями, сопровождающимися простыми или сложными моторными феноменами в ФСБДГ. Частота РПБДГ у пациентов с БП варьирует от 18 до 47% [16]. В норме ФСБДГ составляет 15—25% ночного сна и характеризуется десинхронизацией корковых ритмов, атонией скелетных мышц, быстрыми движениями глаз, вариабельностью сердечного ритма и артериального давления. При РПБДГ нарушается механизм генерации мышечной атонии, в результате чего происходит усиление двигательной активности в процессе сновидения.

Клинические проявления РПБДГ характеризуются тремя основными симптомами: вокализацией, двигательным беспокойством и специфическим характером сновидений (чаще всего устрашающим). Двигательное беспокойство во сне в виде ПДК имеет место и у здоровых. Но при наличии РПБДГ движения носят более регулярный и целенаправленный характер. Часто движение начинается с ритмичного подергивания конечности, а затем оно переходит в движения, напоминающие удар, разворот, бег, прыжок и т.п. Именно в эти моменты происходит травматизация большого или человека, спящего с ним в одной постели.

В настоящее время РПБДГ рассматривается как предиктор развития α -синуклеин-ассоциированной нейродегенерации, в том числе БП. Так, результаты исследования С. Schenck и соавт. [17], проводившегося в течение 29 лет и завершившегося в 2013 г., показали, что у больных с РПБДГ спустя 5 лет развивается БП в 38% случаев, при более длительном наблюдении (средний срок составил 14 лет) БП развилась у 81% пациентов.

Дневная сонливость встречается у 30–55% больных БП в зависимости от длительности и стадии заболевания [3]. В 1999 г. S. Frucht и соавт. [18] описали 8 пациентов с впервые возникшими императивными засыпаниями без предшествующей им сонливости, принимавших агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) прамипексол и ропинирол. Засыпания происходили во время управления автомобилем, что привело к возникновению дорожно-транспортных происшествий, и во всех случаях прекратились после отмены препаратов. Дальнейшее изучение этого направления показало, что перманентная дневная сонливость и приступы засыпания могут быть побочным эффектом любых препаратов из группы АДР, а также леводопы.

Частота дневной сонливости увеличивается с течением заболевания, но она может развиваться у больных, не получающих лечения, на ранних стадиях заболевания, а также может являться одним из доклинических симптомов БП [3]. Дневная сонливость при БП имеет сложный генез и может быть связана как с поражением центров бодрствования нейродегенеративным процессом, так и разнообразными нарушениями сна у пациентов с БП, в первую очередь СОАС. Нарушения циркадианных ритмов также могут стать причиной развития как дневной сонливости, так и инсомнии. Например, при синдроме ранней фазы сна, возникающем из-за смещения пика секреции мелатонина на более раннее время, появляется дневная сонливость в вечерние часы, что ведет к раннему укладыванию в постель и раннему утреннему пробуждению. При смещении пика секреции мелатонина вперед развивается синдром задержки фазы сна, проявляющийся нарушением засыпания в ночное

время и дневной сонливостью в первой половине дня. Кроме того, необходимо учитывать, что под жалобами на «повышенную сонливость» на самом деле могут скрываться синдром хронической усталости, ортостатическая гипотензия, гипотензия после приема пищи и тревожно-депрессивное расстройство [3].

Для оценки наиболее частых причин развития дневной сонливости при БП нами было проведено собственное исследование, включавшее 61 пациента (34 мужчины, 27 женщин, средний возраст 65 ± 7 лет). Исследование проводилось на базе Центра экстрапирамидных заболеваний кафедры неврологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАПО), было одобрено комитетом по этике научных исследований РМАПО (протокол №2 от 09.02.16). У всех больных проводилась оценка моторных и немоторных симптомов заболевания, включая нарушения сна и бодрствования, вегетативные, аффективные и когнитивные нарушения, а также оценка качества жизни и уровня повседневной активности. На основании клинической оценки дневная сонливость была выявлена у 67,2% пациентов с БП. Для выявления причины дневной сонливости 31 больному были проведены полисомнография и множественный тест латентности сна (МТЛС). МТЛС является «золотым стандартом» диагностики дневной сонливости и заключается в том, что пациенту дается пять 20-минутных попыток уснуть в затемненной комнате с интервалами в 2 ч, после чего высчитывается среднее время засыпания. Тест считается положительным при средней латентности сна 8 мин и менее.

По результатам полисомнографии и МТЛС было выявлено, что причиной дневной сонливости у 26% пациентов был СОАС средней и тяжелой степени тяжести, у такого же числа больных дневная сонливость была связана с ортостатической и постпрандиальной гипотензией. У 48% больных не было обнаружено клинически значимых нарушений сна, средняя латентность сна составила менее 8 мин, что было расценено как первичная дневная сонливость, связанная с поражением центров бодрствования нейродегенеративным процессом. Отмечалось, что у пациентов с БП и дневной сонливостью были ниже качество жизни и уровень повседневной активности.

Развитие СОАС обусловлено обструкцией верхних дыхательных путей во время сна, которая ведет к полному (апноэ) либо частичному (гипоапноэ) прекращению поступления воздуха. Наличие СОАС приводит к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний, эпизодов спутанности в ночное время, дневной сонливости и связанных с ней эпизодов дорожно-транспортных происшествий. СОАС способствует развитию когнитивных и аффективных

нарушений, снижению уровня функциональной активности.

Результаты первых исследований сна у пациентов с БП указывали на большую распространенность СОАС по сравнению с общей популяцией (20 и 4% соответственно) [19]. Однако дальнейшее изучение этого вопроса [20] показало, что в действительности распространенность СОАС при БП не выше, чем в популяции в среднем. Более того, в некоторых исследованиях СОАС встречался чаще в контрольных группах, что можно связать с более низким индексом массы тела у пациентов с БП.

Интересные данные были получены N. Diedrich и соавт. [21] при проведении кардиореспираторного мониторинга: у пациентов с БП, несмотря на более высокий индекс апноэ/гипопноэ, уровни минимальной и средней оксигенации были выше в сравнении с группой контроля. Авторы предположили, что найденные изменения могут быть связаны с возникающей в ночное время гипокинезией мышц верхних дыхательных путей, имитирующей обструктивное апноэ. Только СОАС средней степени тяжести у больных с высоким индексом массы тела становится клинически значимым, но все равно протекает не так тяжело, как у пациентов, не страдающих БП, а выраженность дневной сонливости не коррелирует с индексом апноэ/гипопноэ. Таким образом, у пациентов с БП можно предположить наличие «абортного» СОАС или доброкачественное увеличение индекса апноэ/гипопноэ — «апноэ без апноэ».

Нарушения сна и бодрствования при БА

Субъективное восприятие нарушений сна и бодрствования у пациентов с БА изменено в связи со снижением когнитивных функций и критики. Больные БА даже с легкой и умеренной степенью тяжести деменции недооценивают выраженность нарушений сна и бодрствования (по данным Питтсбургского индекса качества сна, Афинской шкалы бессонницы и других опросников) [22]. По тем же причинам электрофизиологическая оценка сна у таких пациентов также может быть затруднена. Тем не менее существует достаточное количество исследований, описывающих феноменологию нарушений сна и бодрствования при БА. Паттерн нарушений сна, наблюдаемый у пациентов с БА, совпадает с теми изменениями сна, которые встречаются у здоровых пожилых. Однако при БА эти изменения выражены в большей степени.

Фрагментация сна является наиболее частым нарушением сна у пациентов с БА. Время бодрствования во время сна у них увеличивается по мере прогрессирования болезни наряду с увеличением латентности сна, что приводит к уменьшению общего времени сна [23]. Клинически эти изменения структуры сна проявляются повышенной двигательной

активностью в ночное время и ночными пробуждениями в состоянии спутанности с психомоторным возбуждением.

У пациентов с БА наблюдается изменение продолжительности различных стадий сна и их качественных характеристик. Характерно снижение продолжительности глубоких стадий сна и ФСБГ и удлинения стадий поверхностного сна. Укорочение ФСБДГ, увеличение представленности Δ - и θ -активности, снижение α - и β -активности связаны с поражением холинергических нейронов ствола головного мозга и теменно-височных долей [24]. На развернутых стадиях болезни оценка стадий сна затруднена из-за отсутствия α -ритма в период бодрствования, веретен сна и К-комплексов в фазе медленноволнового сна, а также вследствие наличия на электроэнцефалограмме постоянной диффузной низкоамплитудной медленноволновой активности (0,5—2 Гц) [8, 23].

Прослеживается тенденция к усилению нарушений сна и бодрствования по мере прогрессирования заболевания. Так, J. Yesavage и соавт. [25] при наблюдении пациентов с БА в течение 1,5 года отмечали ухудшение качества ночного сна по результатам актиграфии. Соответственно наиболее выраженные нарушения сна были связаны с более тяжелой деменцией.

По разным данным, от 40 до 70% пациентов с БА страдают СОАС различной степени тяжести [26]. В ряде исследований было показано, что существует корреляция между тяжестью СОАС и степенью когнитивного снижения при БА. С одной стороны, БА может провоцировать нарушения дыхания во сне вследствие поражения дыхательного центра в головном мозге, с другой — СОАС способствует поражению нейронов вследствие гипоксии и фрагментации сна [27]. Расстройства дыхания во сне могут усиливать сосудистые изменения у пациентов со смешанной деменцией, что соответственно приводит к нарастанию неврологического дефекта.

СБН встречается, по разным данным, у 6—24% пациентов с БА. Распространенность синдрома ПДК (СПДК), по данным электрофизиологического исследования, достигает 80% при БА [28]. Постановка диагноза СБН у пациентов с БА может быть затруднена. В отличие от когнитивно сохранных пациентов, у них отсутствуют жалобы на неприятные ощущения в ногах, а единственным клиническим проявлением СБН является ночная ажитация. Как и при СОАС, нарушения сна вследствие СБН и СПДК могут приводить к нарастанию когнитивного дефекта при БА [28].

Хотя РПБДГ в настоящее время рассматривается как проявление синуклеинопатий (БП, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия), иногда в медицинской литературе появляются описания случаев БА с РПБДГ. Например, C. Schenck и

соавт. в 1996 г. [29] опубликовали клинический случай патологоанатомически подтвержденной БА с сопутствующим РПБДГ, подтвержденным результатами полисомнографии. Авторы предположили, что развитие РПБДГ у пациента было связано с дегенерацией норадренергических нейронов голубого пятна, которые оказывают функциональное влияние на холинергические нейроны педункулопонтинного ядра. Однако при повторном исследовании материалов спустя 1 год [30] оказалось, что у этого пациента также выявлялись тельца Леви и другие характерные для синуклеинопатий изменения в головном мозге. Этот клинический случай и другие, подобные ему, подтверждают тот факт, что РПБДГ у пациентов с БА является случайной находкой и указывает на возможный вариант смешанной нейродегенерации.

Лечение нарушений цикла сон—бодрствование при БП и БА

Учитывая наличие большого количества факторов, способных привести к развитию нарушений сна и бодрствования у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, лечение должно быть максимально индивидуализированным.

Важным компонентом терапии является соблюдение гигиены сна. Для этого следует рекомендовать пациенту избегать дневного сна, не ложиться спать в возбужденном состоянии или слишком рано, регулярно заниматься умеренной физической нагрузкой в утреннее или дневное, но не вечернее время, поддерживать в спальне чистоту и порядок, не наедаться на ночь, избегать приема днем и вечером алкоголя, кофеина или никотина, выработать определенный ритуал отхода ко сну и засыпания, например, предусмотреть перед сном прогулку или горячую ванну, ложиться спать и вставать всегда в одно и то же время, создать спокойные условия в комнате для ночного сна, использовать методы психологической релаксации. При инверсии суточного ритма сна с сонливостью днем и бессонницей ночью необходимо создать условия для воздействия солнечного света утром и днем, желательны прогулки на свежем воздухе, умеренные физические нагрузки в первой половине дня, четкий распорядок дня.

Адекватная противопаркинсоническая терапия у пациентов с БП сама по себе часто приводит к улучшению сна. Если нарушения засыпания или частые ночные пробуждения вызваны усилением симптомов паркинсонизма, то следует увеличить вечернюю дозу леводопы или заменить стандартный препарат средством пролонгированного действия, или добавить АДР непосредственно перед сном. При этом следует учитывать, что увеличение вечерней дозы леводопы и назначение АДР могут замедлить засыпание и нарушить сон в первой по-

ловине ночи. Если действие дофаминергических средств не удается «растянуть» на всю ночь, то больному рекомендуется дополнительно принять при пробуждении быстродействующий препарат леводопы. Если расстройство сна обусловлено акатизией, то необходимо уменьшить вечернюю дозу леводопы, а если эта мера оказывается недостаточной, то назначить на ночь клоназепам или небольшую дозу клозапина, который также уменьшает ночной тремор [15].

Мелатонин, как было продемонстрировано в исследованиях *in vitro* и на животных моделях [12], обладает антиоксидантными, нейропротективными свойствами, а также является регулятором циркадианных ритмов. Оценка нейропротективных свойств мелатонина у человека пока не проводилась, однако имеется широкая доказательная база в отношении его эффективности для коррекции нарушений сна и бодрствования.

Препараты мелатонина продемонстрировали свою эффективность в лечении инсомнии и РПБДГ у пациентов с БП. Мелатонин хорошо переносится больными, среди побочных эффектов могут наблюдаться небольшая сонливость утром и головные боли. Эффективность мелатонина при БП оценивалась в двух плацебо-контролируемых рандомизированных двойных слепых исследованиях. В первом исследовании [31] участвовали 40 пациентов с БП, которые получали мелатонин по 5 и 50 мг и плацебо за 30 мин до сна в течение 2 нед. Мелатонин в сравнении с плацебо не только улучшал субъективную оценку сна, но также удлинял продолжительность ночного сна по данным актиграфии.

В другое исследование [32] были включены 18 пациентов с БП, которые принимали 3 мг мелатонина или плацебо за 1 ч до сна. На фоне лечения отмечалось значительное субъективное улучшение качества сна, Питтсбургский индекс качества сна в основной группе в сравнении с плацебо был в 2 раза ниже, что, однако, не отразилось на результатах полисомнографии. Кроме того, мелатонин показал свою эффективность в лечении расстройства поведения при БП в ФСБДГ, и ему был присвоен уровень доказательности В [33].

Мелатонин также может быть рекомендован пациентам с БА для коррекции нарушений сна и расстройств циркадианных ритмов. Применение мелатонина при БА сопровождается увеличением продолжительности и индекса эффективности сна, а также укорочением времени засыпания по данным полисомнографии [12]. В нескольких исследованиях было показано, что мелатонин уменьшает психомоторное возбуждение у пациентов в вечернее и ночное время [34].

Эффективность мелатонина (мелаксен, «Юнифарм Инк», США) для лечения нарушений сна и

КОРРЕКЦИЯ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ



1 ТАБЛЕТКА НА НОЧЬ
4-6 НЕДЕЛЬ

МЕЛАКСЕН 24

ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН
И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ

Рег. Уд П N015325/01 от 29.08.2008. Представительство Корпорации «Юнифарм, Инк.» (США).
115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, тел./факс: +7 (495) 995 7767. www.unipharm.ru
на правах рекламы



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

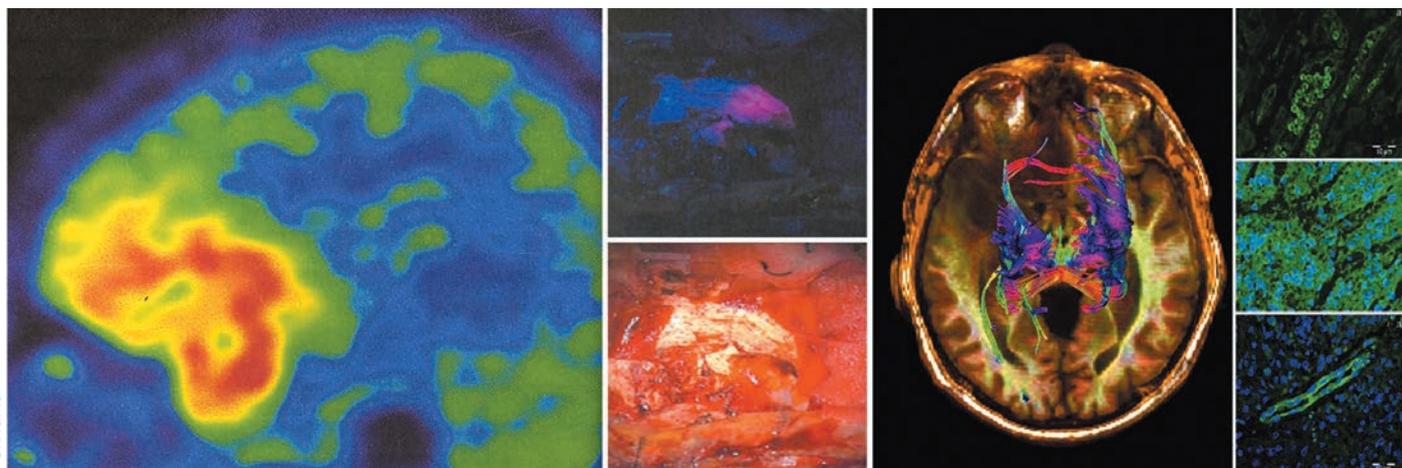
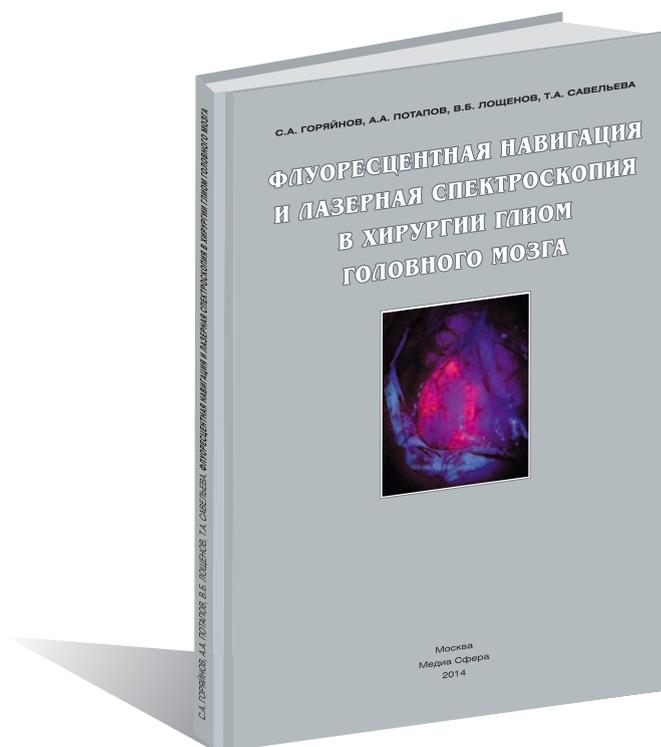
НЕЙРОХИРУРГАМ • НЕВРОЛОГАМ • БИОФИЗИКАМ

и другим специалистам, интересующимся проблемами интраоперационной диагностики в хирургии глиом головного мозга

Издательство «Медиа Сфера» выпустило монографию «Флуоресцентная навигация и лазерная спектроскопия в хирургии глиом головного мозга». С.А. Горяинов, А.А. Потапов, В.Б. Лощенов, Т.А. Савельева.

В монографии представлены результаты использования метода флуоресцентной навигации в хирургии глиом головного мозга. Приводятся общие сведения о глие головного мозга, кратко излагаются современные подходы к лечению глиом, а также методы интраоперационной нейронавигации и предоперационного планирования, используемые в современной нейроонкологии. Подробно изложены сущность метода интраоперационной флуоресцентной навигации, результаты его использования в комбинации с лазерной спектроскопией у пациентов с глиомами головного мозга, в том числе при стереотаксической биопсии, принципы применения. Освещены различные аспекты комбинированной спектроскопии с одновременным измерением флуоресценции, оксигенации, кровенаполнения и светорассеяния. Приводятся результаты иммуногистохимического анализа флуоресцирующих и нефлуоресцирующих глиом. Отдельно рассматриваются перспективы развития флуоресцентной диагностики в нейрохирургии.

Монография содержит 152 страницы формата А4 с иллюстрациями.



Реклама

По вопросам приобретения обращаться в отдел распространения Издательства «Медиа Сфера». 127238, Москва, Дмитровское шоссе, дом 46, корпус 2.

Тел.: (495) 482-53-36. Факс: (495) 482-43-12, zakaz@mediasphera.ru, www.mediasphera.ru

бодрствования у пациентов с БП оценивалась нами в собственном исследовании. Были обследованы 60 больных с I—III-й стадиями БП и клиническими признаками РПБДГ. Все пациенты прошли нейропсихологическое и неврологическое обследование, а 30 из них были направлены на полисомнографию для подтверждения диагноза. Мелаксен назначался пациентам в дозе 3—6 мг в зависимости от выраженности РПБДГ курсом 4 нед. Через 4 нед приема препарата всем пациентам осуществлялось повторное нейропсихологическое обследование. По результатам исследования, полное прекращение симптомов РПБДГ отмечали 17% больных, значительное улучшение — 50%, незначительное — 17%; у 10% больных выраженность РПБДГ на фоне лечения не изменилась, 6% отметили ухудшение. Таким образом, более 80% пациентов отмечали уменьшение симптомов на фоне лечения. Также наблюдалось достоверное снижение дневной сонливости по шкале дневной сонливости Эпворта ($p < 0,05$). Уменьшение дневной сонливости и увеличение повседневной активности на фоне приема мелатонина может свидетельствовать об улучшении качества ночного сна. Однако в связи с тем, что патогенез дневной сонливости при БП до конца не изучен, механизм влияния мелатонина на выраженность дневной сонливости при БП пока остается неясным [33].

Коррекция дневной сонливости при нейродегенеративных заболеваниях остается сложной задачей для клинициста. Помимо рекомендаций по соблюдению гигиены ночного сна, пациентам также может быть рекомендован короткий дневной сон продолжительностью не более 20—30 мин. Необходимо провести дифференциально-диагностический поиск возможных причин развития дневной сонливости и при их выявлении проводить соответствующее лечение. Если гиперсомния связана с приемом дофаминергических препаратов, следует рассмотреть возможность снижения их дозы или замены препарата. По возможности следует отменить препараты с седативным действием. В качестве дополнительного лечения применяются стимулирующие препараты, в том числе модафинил и метилфенидат, однако в настоящее время они не зарегистрированы в РФ. Неоднозначные результаты были получены при исследовании кофеина, который показал уменьшение дневной сонливости в сравнении с плацебо, но оно было недостаточно выраженным [35]. Другое направление коррекции дневной сонливости — усиление циркадианных ритмов: использование препаратов мелатонина, физические упражнения и фототерапия.

При СБН следует дополнительно назначать АДР (например, прамипексол 1,25—3,75 мг на ночь) или перейти со стандартного препарата леводопы на препарат длительного действия, хотя при этом существует опасность нарушения засыпания, усиления

ночной миоклонии или рикошетного усиления движений ног в ранние утренние часы [12]. В тяжелых случаях при этом синдроме дополнительно назначают клоназепам или триазолам.

Режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением — СиПАП (от *англ.* Constant Positive Airway Pressure, CPAP) — является «золотым стандартом» терапии СОАС, позволяющим нормализовать дыхание во сне и сатурацию крови и соответственно восстановить нормальную структуру сна. Однако на сегодняшний день имеется ограниченное количество исследований эффективности СиПАП-терапии у пациентов с БП. В плацебо-контролируемом исследовании, проведенном А. Neikrug и соавт. [36], была показана высокая эффективность СиПАП в отношении улучшения качества ночного сна и уменьшения дневной сонливости, подтвержденных результатами полисомнографии и МТЛС. В другом исследовании СиПАП-терапии при БП [37] также было продемонстрировано снижение индекса апноэ/гипопноэ с $32,9 \pm 21,9$ до $4,0 \pm 3,8$ эпизодов в 1 ч и увеличение представленности глубоких стадий сна с $15,8 \pm 3,0$ до $27,7 \pm 6,1\%$. Однако отмечалась низкая переносимость лечения, и только 25% пациентов завершили исследование. Кроме того, в задачи исследования также входила оценка влияния терапии на когнитивные нарушения. По истечении 3-месячной СиПАП-терапии отсутствовало значимое влияние на когнитивные функции.

Пациентам с СОАС должны даваться рекомендации по снижению и контролю массы тела и необходимости сна на боку. Учитывая тот факт, что генез СОАС при БП связан также с гипокинезией и ригидностью дыхательных мышц верхних дыхательных путей и грудной клетки, пациентам может быть рекомендован прием дополнительного препарата леводопы в пролонгированной форме. Эффективность приема пролонгированной формы леводопы/карбидопы синемет СР была продемонстрирована в исследовании [38] у 57% пациентов с БП и СОАС. В группе, которая принимала синемет СР перед сном, отмечалось снижение индекса апноэ/гипопноэ почти в 2 раза ($15,6 \pm 13,3$ эпизода в 1 ч против $29,1 \pm 20,8$ эпизода в 1 ч).

СиПАП-терапия должна быть рекомендована пациентам с БА и СОАС с учетом того, что она не только эффективна в улучшении качества сна и уменьшении дневной сонливости у таких больных, но и положительно влияет на когнитивные функции. В плацебо-контролируемом исследовании под руководством S. Ancoli-Israel [39] было показано, что СиПАП-терапия в сравнении с плацебо приводит к улучшению функции памяти у пациентов с БА.

Различие в эффективности СиПАП-терапии в отношении когнитивных функций среди пациен-

тов с БА и БП может быть обусловлено 1) исходно более высоким когнитивным уровнем у пациентов с БП, который уменьшает возможности вариативности когнитивных функций, и менее высоким при БА; 2) различным генезом когнитивных нарушений при БП и БА [40]. Как известно, СОАС может провоцировать отложение β -амилоида в головном мозге. Возможно, СиПАП-терапия может замедлять этот процесс, что ведет к улучшению когнитивных функций при БА, но не влияет на пациентов с БП [40].

Работа выполняется при финансовой поддержке РФФИ, проект «Оценка роли нервно-психических нарушений в прогнозе течения нейродегенеративного процесса» №17-06-00821а.

Публикация поддержана представительством «Юнифарм Инк» (США).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ascherio A, Schwarzschild M. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*. 2016;15(12):1257-1272. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30230-7)
- Sosa-Ortiz A, Acosta-Castillo I, Prince M. Epidemiology of Dementias and Alzheimer's Disease. *Arch Med Res*. 2012;43(8):600-608. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.11.003>
- Бабкина О.В., Полуэтов М.Г., Левин О.С. Гетерогенность дневной сонливости при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(6-2):60-70. [Babkina OV, Poluektov MG, Levin OS. The heterogeneity of daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;111(6):60-70. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161166260-70>
- Rothman SM, Mattson MP. Sleep Disturbances in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Neuromolecular medicine*. 2012;14(3):194-204. <https://doi.org/10.1007/s12017-012-8181-2>
- Fifel K, Vezoli J, Dzahini K., Claustrat B, Leviev V, Kennedy H, Procyk E, Dkhissi-Benyahya O, Gronfier C, Cooper HM. Editors: Ralph E. Mistlberger Alteration of Daily and Circadian Rhythms following Dopamine Depletion in MPTP Treated Non-Human Primates. *PLoS ONE*. 2014;9(1):86240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086240>
- Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, van Pelt J, van Duinen SG, Lammers GJ, Swaab DF. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007;130:1577-1585. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.014>
- Thannickal T, Lai Y, Siegel J. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007;130(6):1586-1595. <https://doi.org/10.1093/brain/awm097>
- Iranzo A. Sleep in Neurodegenerative Diseases. *Sleep Med Clin*. 2016;11(1):1-18. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.10.011>
- Harkany T, Penke B, Luiten P. beta-Amyloid Excitotoxicity in Rat Magnocellular Nucleus Basalis: Effect of Cortical Deafferentation on Cerebral Blood Flow Regulation and Implications for Alzheimer's Disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;903(1 VASCULAR FACT):374-386. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06389.x>
- Fronczek R, van Geest S, Frölich M, Overeem S, Roelandse FWC, Lammers GJ, Swaab DF. Hypocretin (orexin) loss in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33(8):1642-1650. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.014>
- Ding H, Liu S, Yuan Y, Lin Q, Chan P, Cai Y. Decreased expression of Bmal2 in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2011;499(3):186-188. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.05.058>
- Hood S, Amir S. Neurodegeneration and the Circadian Clock. *Front Aging Neurosci*. 2017;9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00170>
- Wu Y-H, Fischer DF, Kalsbeek A, Garidou-Boof M-L, van der Vliet J, van Heijningen C, Liu R-Y, Zhou J-N, Swaab DF. Pineal clock gene oscillation is disturbed in Alzheimer's disease, due to functional disconnection from the «master clock». *The FASEB Journal*. 2006;20(11):1874-1876. <https://doi.org/10.1096/fj.05-4446fje>
- Craig D, Hart D, Passmore A. Genetically Increased Risk of Sleep Disruption in Alzheimer's Disease. *Sleep*. 2006;29(8):1003-1007. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.8.1003>
- Левин О.С., Федорова Н.В. *Болезнь Паркинсона*. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2012. [Levin OS, Fedorova NV. *Bolezni' Parkinsona*. 2-e izd. M.: MEDpress-inform; 2012 (In Russ.)].
- Boeve B, Silber M, Saper C, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin S-C, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*. 2007;130(11):2770-2788. <https://doi.org/10.1093/brain/awm056>
- Schenck C, Boeve B, Mahowald M. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med*. 2013;14(8):744-748. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.009>
- Frucht S, Rogers J, Greene P, Gordon M, Fahn S. Falling asleep at the wheel: Motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*. 1999;52(9):1908-1908. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.9.1908>
- Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, Lacomblez L, Golmard JL, Derenne JP, Agid Y. Parkinson's disease and sleepiness: An integral part of PD. *Neurology*. 2002;58(7):1019-1024. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.7.1019>
- Nomura T, Inoue Y, Kobayashi M, Namba K, Nakashima K. Characteristics of obstructive sleep apnea in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2013;327(1-2):22-24. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.01.036>
- Diederich N, Vaillant M, Leischen M, Mancuso G, Golinval S, Nati R, Schlessner M. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Movement Disorders*. 2005;20(11):1413-1418. <https://doi.org/10.1002/mds.20624>
- Most E, Aboudan S, Scheltens P, Van Someren E. Discrepancy Between Subjective and Objective Sleep Disturbances in Early- and Moderate-Stage Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2012;20(6):460-467. <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e318252e3ff>
- Bliwise DL. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Cornerstone*. 2004;6:16-28. [https://doi.org/10.1016/s1098-3597\(04\)90014-2](https://doi.org/10.1016/s1098-3597(04)90014-2)
- Hassainia F, Petit D, Nielsen T, Gauthier S, Montplaisir J. Quantitative EEG and Statistical Mapping of Wakefulness and REM Sleep in the Evaluation of Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Eur Neurol*. 1997;37(4):219-224. <https://doi.org/10.1159/000117446>
- Yesavage J, Friedman L, Kraemer H, Noda A, Wicks D, Bliwise DL, Sheikh J, Tinklenberg J, Zarcone V. A Follow-Up Study of Actigraphic Measures in Home-Residing Alzheimer's Disease Patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1998;11(1):7-10. <https://doi.org/10.1177/089198879801100103>
- Cohen-Zion M, Stepnowsky C, Marler M, Shochat T, Kripke DF, Ancoli-Israel S. Changes in Cognitive Function Associated with Sleep Disordered Breathing in Older People. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(12):1622-1627. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49.1-1-49270.x>
- Onen F, Onen H. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment in the elderly. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2010;8:163-169. <https://doi.org/10.1684/pnv.2010.0219>
- Pearson V, Allen R, Dean T, Gamaldo C, Lesage S, Earley C. Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med*. 2006;7(1):25-30. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.05.006>
- Schenck C, Garcia-Rill E, Skinner R, Anderson M, Mahowald M. A case of REM sleep behavior disorder with autopsy-confirmed alzheimer's disease: postmortem brain stem histochemical analyses. *Biol Psychiatry*. 1996;40(5):422-425. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(96\)00070-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(96)00070-4)

30. Schenck C, Mahowald M, Anderson M, Silber M, Boeve B, Parisi J. Lewy body variant of alzheimer's disease (AD) identified by postmortem ubiquitin staining in a previously reported case of AD associated with REM sleep behavior disorder. *Biol Psychiatry*. 1997;42(6):527-528. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(97\)00228-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)00228-x)
31. Dowling G, Mastick J, Colling E, Carter J, Singer C, Aminoff M. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2005;6(5):459-466. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.04.004>
32. Medeiros C, Carvalhede de Bruin PF, Lopes LA, Magalhães MC, de Lourdes Seabra M, Sales de Bruin VM. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2007;254(4):459-464. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0390-x>
33. Ляшенко Е.А., Левин О.С., Полуэктов М.Г. Применение мелатонина для коррекции расстройств поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Spec. выпуск)*. 2015;115(6):40-43. [Lyashenko EA, Levin OS, Poluektov MG. Melatonin in correction of REM-sleep behavior disorders in Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova (Spec. viep)*. 2015;115(6):40-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151156240-43>
34. de Jonghe A, Korevaar J, van Munster B, de Rooij S. Effectiveness of melatonin treatment on circadian rhythm disturbances in dementia. Are there implications for delirium? A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(12):1201-1208. <https://doi.org/10.1002/gps.2454>
35. Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, Charland K, Pelletier A, Moscovich M, Filla L, Zanatta D, Romenets SR, Altman R, Chuang R, Shah B. Caffeine for treatment of Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2012;79(7):651-658. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318263570d>
36. Neikrug AB, Liu L, Avanzino JA, Maglione JE, Natarajan L, Bradley L, Maugeri A, Corey-Bloom J, Palmer BW, Lored JS, Ancoli-Israel S. Continuous positive airway pressure improves sleep and daytime sleepiness in patients with Parkinson disease and sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(1):177-185. <https://doi.org/10.5665/sleep.3332>
37. Terzaghi M, Spelta L, Minafra B, Rustioni V, Zangaglia R, Pacchetti C, Manni R. Treating sleep apnea in Parkinson's disease with C-PAP: feasibility concerns and effects on cognition and alertness. *Sleep Med*. 2017;33:114-118. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.01.009>
38. Gros P, Mery VP, Lafontaine AL, Robinson A, Benedetti A, Kimoff RJ, Kaminska M. Obstructive sleep apnea in Parkinson's disease patients: effect of Sinemet CR taken at bedtime. *Sleep Breath*. 2016;20(1):205-212. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1208-9>
39. Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, Corey-Bloom J, Fiorentino L, Natarajan L, Liu L, Ayalon L, He F, Lored JS. Cognitive Effects of Treating Obstructive Sleep Apnea in Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(11):2076-2081. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01934.x>
40. Ju Y, McLeland J, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP, Morris JC, Holtzman DM. Sleep Quality and Preclinical Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(5):587. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2334>

<https://doi.org/10.17116/jnevro20181184292>

Нарушение секреции мелатонина и эффективность заместительной терапии при расстройствах сна

Н.Н. ЗЫБИНА, О.В. ТИХОМИРОВА*

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

В обзоре представлены данные о зависимости синтеза эндогенного мелатонина от времени суток, возраста, размеров шишковидной железы, освещенности, приема бета-блокаторов и ряда других медикаментов. Обсуждаются результаты исследований секреции и эффективности использования экзогенного мелатонина при расстройствах цикла сон—бодрствование, инсомнии, нейродегенерации, сахарном диабете, онкологических заболеваниях.

Ключевые слова: мелатонин, экскреция 6-сульфатоксимелатонина, терапия, нарушения сна.

Disturbances in melatonin secretion and the efficacy of replacement therapy in sleep disorders

N.N. ZYBINA, O.V. TIKHOMIROVA

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint-Petersburg, Russia

The review presents data on the dependence of endogenous melatonin synthesis on the time of day, age, pineal gland size, lighting conditions, administration of beta-blockers and a number of other medications. The results of studies on parasecretion and efficacy of exogenous melatonin use in sleep-wake cycle disturbances, insomnia, neurodegeneration, diabetes mellitus and oncological diseases are discussed.

Keywords: melatonin, 6-sulfatoxymelatonin excretion, therapy, sleep disorders.

Секреция мелатонина

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптами́н) — вещество, открытое американским дерматологом А. Лернером. В организме позвоночных животных небольшие количества мелатонина выделяются сетчаткой глаз и значительные — некоторыми клетками слизистой кишечника, но главным источником системного мелатонина является эпифиз. Мелатонин синтезируется из незаменимой аминокислоты триптофана. Ритм его секреции эпифизом носит четко выраженный циркадианный характер. Уровень указанного гормона в крови начинает повышаться в вечернее время, совпадая с уменьшением уровня освещенности, достигает максимума в середине ночи (в 2:00—3:00), затем прогрессивно уменьшается к утру. В дневное время секреция мелатонина остается на очень низком уровне. Циркадианный ритм выработки мелатонина эпифизом задается супрахиазматическим ядром таламуса (СХЯ) в зависимости от уровня освещенности [1—2].

Мелатонин выполняет функцию химического переносчика информации из циркадианного водителя ритма. Центральные мелатониновые рецепторы MT1 и MT2 сосредоточены преимущественно в

СХЯ, в котором мелатонин действует по принципу обратной негативной связи. Кроме того, наличие MT1- и MT2-рецепторов в сосудах, адипоцитах, печени, поджелудочной железе определяет функции мелатонина в регуляции цикла сон—бодрствование и синхронизации наступления сна с изменением метаболических процессов и функционирования внутренних органов. Нарушение циркадианного ритма синтеза мелатонина приводит к развитию десинхроноза, который проявляется в рассогласовании суточных ритмов в работе различных функциональных систем и развитию целого ряда заболеваний.

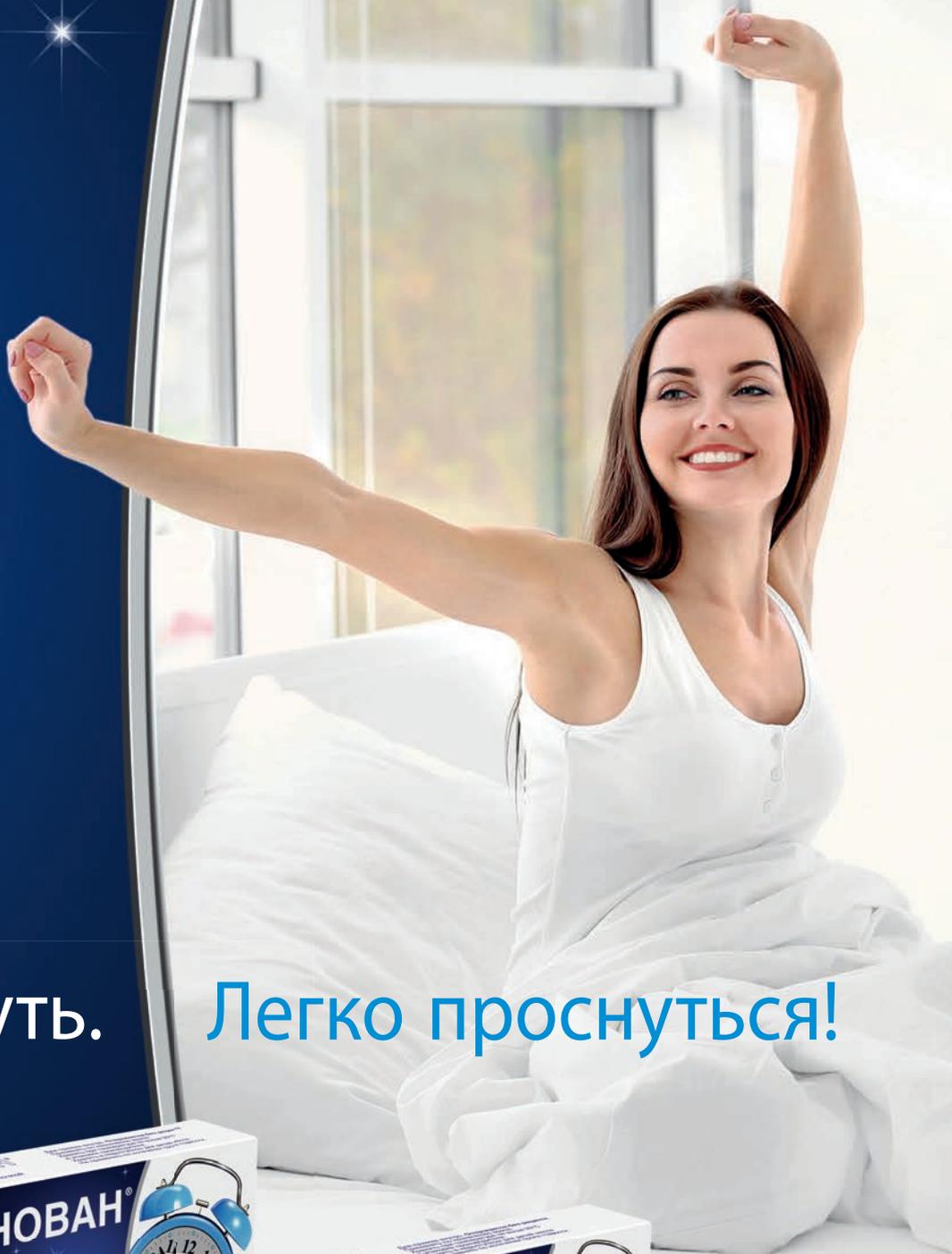
Лабораторная диагностика

В среднем в организме взрослого человека синтезируется за день около 30 мг мелатонина. В крови человека более 80% циркулирующего мелатонина имеет эпифизарное происхождение. Период полужизни мелатонина в организме человека составляет, по разным данным, от 30 до 50 мин. Инактивация мелатонина происходит главным образом в печени, где под воздействием системы микросомальных

СОННОВАН®



регулятор сна и бодрствования



Легко уснуть.

Легко проснуться!



Реклама

www.sonnovan.ru

 **КАНОНФАРМА**
продакшн
www.canonpharma.ru

РУ: ЛП-003425 Товарный знак №242687

УНИКАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ

Рекомендовано врачам-исследователям, аспирантам, редакторам медицинских изданий

РЕКОМЕНДАЦИИ по подготовке научных медицинских публикаций

Под редакцией С.Е. Бащинского, В.В. Власова



*В настоящем издании
собраны важнейшие
статьи и документы,
обобщающие современный
мировой опыт подготовки
научных медицинских
изданий*

Реклама
Приобрести книгу «**Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций**» можно в издательстве "Медиа Сфера"

Вы можете заказать книгу (только в пределах РФ) через интернет (www.mediasphera.ru)

Почтовый адрес издательства "Медиа Сфера":
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

По вопросам приобретения просим обращаться по адресу: 127238 Москва, Дмитровское шоссе, дом 46, корпус 2, издательство "Медиа Сфера"

- ОФОРМЛЕНИЕ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ
- ЭТИКА НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ
- ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ РАБОТЫ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЖУРНАЛОВ
- ОЦЕНКА КАЧЕСТВА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПУБЛИКАЦИЙ

Тел. отдела распространения:
(495) 482-4329, 482-0604
Факс: (495) 482-4312
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

окислительных ферментов он превращается в 6-оксимелатонин (6-оксиМТ). Большая часть 6-оксиМТ выводится с мочой и калом в виде сульфатного конъюгата 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ).

В настоящее время в клинической лабораторной диагностике существуют методы с аналитическими характеристиками, позволяющими определять как содержание мелатонина в плазме и слюне, так и его производного 6-СОМТ в моче. Вследствие выраженных почасовых колебаний уровня мелатонина в крови и быстром распаде мелатонина (период полувыведения не более 50 мин), объективная оценка его содержания возможна только при постановке катетера и многократном заборе крови в течение суток, что не может быть рекомендовано для широкого применения в клинической практике. В связи с этим наиболее широко в настоящее время применяется оценка содержания основного метаболита мелатонина 6-СОМТ в моче. Учитывая выраженную зависимость синтеза мелатонина от времени суток, принято оценивать концентрацию или экскрецию 6-СОМТ отдельно в ночной и дневной порциях мочи.

Стандартизация преаналитического этапа определения метаболитов мелатонина в моче должна стать обязательной процедурой при использовании этого теста в диагностических целях. Данные об экскреции 6-СОМТ могут стать основанием для определения дополнительных показаний к назначению мелатонина при лечении инсомнии и других заболеваний. В оценке метаболизма мелатонина в клинической практике, кроме уровня ночной экскреции его метаболитов, важными могут оказаться уровень дневной, ночной и вечерней экскреции и соотношение этих параметров.

Индивидуальные колебания

Сложность в интерпретации полученных данных по экскреции мелатонина у пациентов связана с большим разбросом индивидуальных значений. Выраженные индивидуальные колебания уровня мелатонина среди здоровых испытуемых связывают с вариабельностью размеров шишковидной железы. Данные аутопсии выявили значительную вариабельность размеров шишковидной железы, достигающую 20-кратных различий между пациентами [3]. Такие же значительные колебания в уровне секреции мелатонина отмечались многими исследователями [4–5] у здоровых испытуемых. Исследование [6] соотношения размеров шишковидной железы с количеством 6-СОМТ в утренней порции мочи у 122 мужчин в возрасте $75 \pm 2,2$ года с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявило сильную корреляцию объема паренхимы с уровнем 6-оксиМТ, при значительной вариабельности как объема паренхимы (от 65 до 503 мм³), так и концентрации мелатонина в утренней порции мочи (21 ± 16 нг/мл).

Зависимости между секрецией мелатонина и наличием кист или кальцификатов в шишковидной железе выявлено не было. Единственным значимым для синтеза мелатонина явился объем паренхимы, состоящий из активных пинеалоцитов. В другом исследовании была показана [7] значимая связь между объемом паренхимы и количеством 6-СОМТ в суточной моче. Важным выводом этих исследований явилось доказательство связи уровня секреции мелатонина с объемом паренхимы, а не объемом всей шишковидной железы, которая может включать как кисты, так и кальцификаты. Эта зависимость осталась значимой после исключения влияния возраста, наличия инсомнии, индекса массы тела.

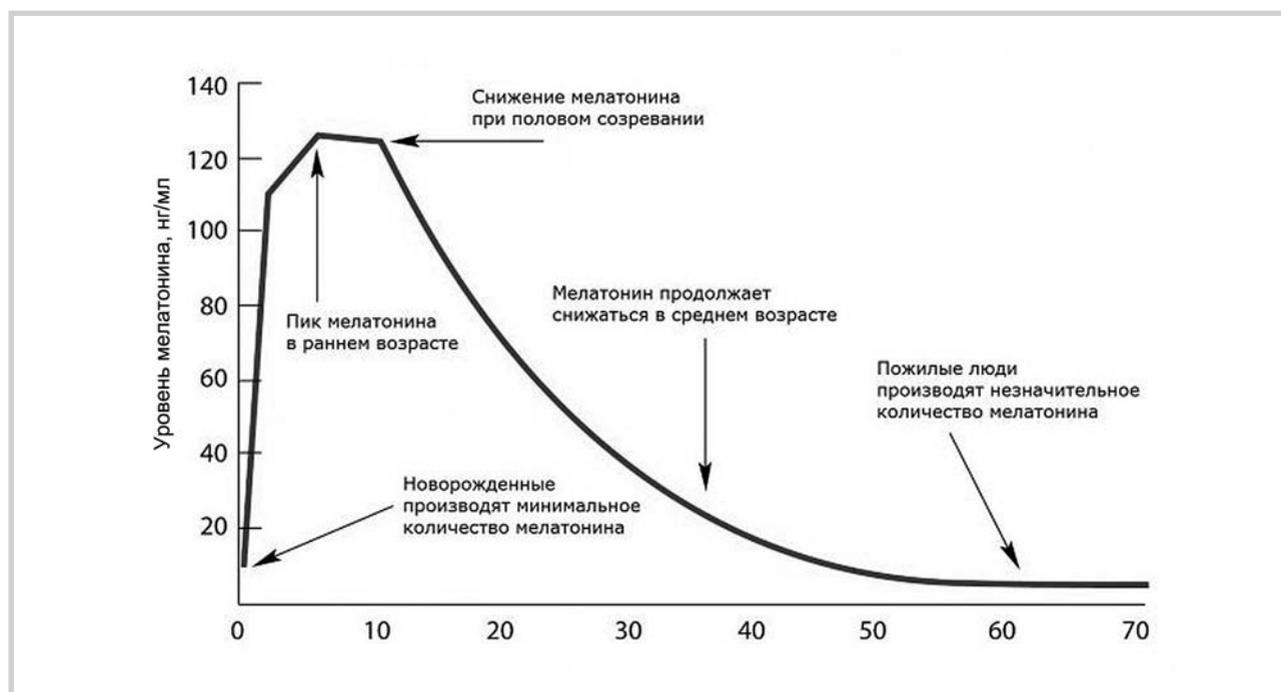
Факторы, определяющие снижение синтеза мелатонина шишковидной железой

Возраст. Синтез мелатонина шишковидной железой быстро нарастает у новорожденного, достигая максимума к 2–4 годам. Резкое снижение синтеза мелатонина происходит в пубертатном периоде и затем отмечается его медленное прогрессивное снижение в течение жизни (см. рисунок). Прогрессивное снижение синтеза мелатонина при нормальном старении связывают с уменьшением объема функционально активной шишковидной железы в связи с ее кальцифицированием, дегенерацией СХЯ, гормональными перестройками в организме. Отмечается преимущественное снижение синтеза ночного мелатонина с достаточно большими индивидуальными колебаниями.

Вредные привычки. Снижение уровня мелатонина выявлено у активных курильщиков [8]. Употребление алкоголя также снижает синтез мелатонина и вызывает нарушения сна [9].

Лекарственные средства. Многие лекарственные средства, широко используемые в современной медицине, значительно снижают синтез эндогенного мелатонина. В этот перечень входят бета-блокаторы [10, 11], бензодиазепины [12], нестероидные противовоспалительные средства [13, 14]. Наиболее значимым для секреции мелатонина является прием бета-блокаторов, которые вызывают снижение секреции мелатонина до 50%. Именно снижение синтеза мелатонина является одной из важнейших причин развития инсомнии при приеме этих лекарственных средств.

Освещенность. Другим важным фактором, определяющим снижение синтеза мелатонина шишковидной железой является освещенность. При сохранении даже незначительного внешнего освещения в вечернее и ночное время (включенный компьютер, огни наружной рекламы, ночник) секреция мелатонина будет нарушена. Оценка концентрации мелатонина в крови во время сна у здоровых показала снижение синтеза мелатонина более чем на 50% при сне с сохраненным светом по сравнению со сном в



Снижение синтеза мелатонина с возрастом (по [43]).

По оси абсцисс — возраст пациентов (годы); по оси ординат — уровень мелатонина (нг/мл).

темноте. Выявлена также значимая разница в синтезе мелатонина в зависимости от интенсивности освещенности комнаты перед сном [15].

Характерная для современной жизни искусственная иллюминация в ночное время тормозит синтез эндогенного мелатонина. По данным многочисленных исследований, прогрессивное увеличение освещенности в ночное время наносит серьезную угрозу здоровью жителям Земли. Нарушение циркадианной динамики синтеза мелатонина, связанное с освещенностью и работой в ночное время, проявляется десинхронозами, которые повышают риск развития различных соматических, нейродегенеративных и онкологических заболеваний [1, 16].

Расстройства цикла сон—бодрствование. Расстройства цикла сон—бодрствование включают: синдром задержки фазы сна, синдром опережающей фазы сна, расстройство цикла при сменной работе и при смене часовых поясов (*jet lag*). Мелатонин играет ведущую роль в лечении этих расстройств сна.

Синдром задержки фазы сна — расстройство, при котором привычное время сна задерживается по отношению к желаемому и принятому в социальной среде не менее чем на 2 ч, что определяется по жалобам пациента на невозможность заснуть и трудности при пробуждении в желаемое или назначенное время суток. Позднее засыпание сопровождается мучительным утренним пробуждением и сонливостью в первой половине дня. Распространенность синдрома максимальна среди подростков и составляет 7—16%. Показана роль генетических факторов

в развитии этого синдрома. Характерным является сдвиг синтеза эндогенного мелатонина на более позднее, чем в норме время. Лечение включает прием мелатонина за 1 ч до желаемого сна и использование фототерапии при пробуждении.

Синдром опережающей фазы сна — нарушение, при котором привычное время сна наступает раньше, чем желаемое или принятое в социальной среде, не менее чем на 2 ч, что определяется по жалобам пациента на сильную тягу ко сну в вечернее время и раннее окончательное пробуждение. Распространенность этого синдрома не превышает 1% среди лиц среднего возраста. В лечении используется хронотерапевтический подход.

Расстройство цикла сон—бодрствование при сменной работе — состояние, характеризующееся симптомами инсомнии и дневной сонливости, которое возникает в связи со сменным графиком труда. Проявление расстройства зависит от графика труда. Необходимо соблюдать рекомендации по гигиене сна и организовывать максимально возможную продолжительность сна в условиях сменной работы. Медикаментозная терапия включает использование мелатонина при необходимости спать в дневное время, фототерапию и психостимуляторы для уменьшения сонливости при необходимости работать в ночное время.

Расстройство цикла сон—бодрствование при смене часовых поясов (*jet lag*) — состояние, проявляющееся симптомами инсомнии, избыточной дневной сонливостью и нарушением дневного функционирования, которые возникают при бы-

стром перемещении через 2 и более часовых поясов. Причиной развития расстройства является несоответствие деятельности внутреннего пейсмейкера с локальным временем. Выраженность дискомфорта, который человек чувствует после перелета, зависит от направления перемещения, возраста, хронотипа. При перелете в восточном направлении возникают трудности засыпания, при перелете в западном направлении — необходимость лечь спать позже, что переносится легче. Обычно симптомы держатся не более 2—3 сут, пока происходит адаптация к новому часовому поясу. При недостаточной адаптации к новым условиям рекомендуется использование Z-гипнотиков. Другим средством, облегчающим фазовый сдвиг, является мелатонин.

Заболевания, при которых доказана эффективность лечения мелатонином

Сахарный диабет и метаболический синдром. Прогрессивный рост распространенности ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа последние 50 лет часто связывают со снижением физической активности и неправильным, избыточным питанием. Однако все больше данных свидетельствует о решающей роли дефицита сна и десинхроноза в развитии этих состояний. Показано [17], что метаболический синдром и сахарный диабет ассоциированы с окислительным стрессом, активацией провоспалительных цитокинов, протромботических медиаторов и снижением ночной секреции мелатонина. Оценка концентрации 6-SOMT в первой утренней порции мочи у пациентов без диабета и дальнейшее 12-летнее наблюдение за ними показало достоверно более низкий исходный уровень 6-оксиМТ у пациентов с последующим развитием сахарного диабета 2-го типа (1910 [340; 7980] мг/дл по сравнению с группой без развития диабета (2410 [430; 9922] мг/дл, $p=0,02$). Исключение влияния других факторов позволило доказать наличие независимой ассоциации между сниженной секрецией мелатонина и развитием сахарного диабета 2-го типа.

Добавление мелатонина к стандартной терапии метаболического синдрома и сахарного диабета показало свою эффективность в снижении артериального давления, нормализации обмена липидов, углеводного обмена [18, 19].

Онкологические заболевания. Эпидемиологические исследования показали, что десинхроноз, вызванный работой в ночное время, повышает риск развития рака молочной железы и предстательной железы, прямой кишки, легкого. Немелкоклеточный рак легкого — ведущая причина смерти от рака во всем мире. Рак легких составляет около 13% от всех диагностированных злокачественных новообразований. Более чем в 85% случаев рак легких классифицируется как немелкоклеточный, при котором

5-летняя выживаемость составляет только 15,9%. Оперативное лечение и химиотерапия показывают низкую эффективность. Данные об антиканцерогенных свойствах мелатонина [20] и снижение его уровня у пациентов с раком легкого [21] послужили обоснованием для назначения мелатонина. Ряд клинических исследований [22, 23] убедительно свидетельствует, что добавление мелатонина к стандартной химиотерапии значительно повышает эффективность лечения, уменьшает побочные эффекты химиотерапии, улучшает качество жизни и увеличивает 5-летнюю выживаемость. Во всех исследованиях применяли высокие дозы мелатонина — 20 мг/сут.

Нейродегенерация и мелатонин. Многочисленные нейродегенеративные заболевания, среди которых наибольшее внимание приковано к болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера, сопровождаются различными нарушениями сна. Более того, дефицит сна имеет существенное значение для прогрессирования деменции, так как дренажная функция и удаление продуктов обмена из головного мозга, в том числе амилоида, происходят преимущественно во сне [24]. Прогрессирование нейродегенеративных заболеваний связано также с окислительным стрессом и дисфункцией митохондрий. Наличие у мелатонина выраженных антиоксидантных свойств, а также способности избирательно накапливаться в мембранах митохондрий, нормализуя их работу, рассматривается как ведущий механизм нейропротективного действия мелатонина при болезни Альцгеймера [25]. Исследования по изучению секреции мелатонина при болезни Альцгеймера малочисленны и свидетельствуют об отсутствии корреляции между болезнью Альцгеймера, нарушением сна и уровнем секреции 6-оксиМТ [26]. В то же время показано, что длительный (1—4 мес) прием мелатонина в дозах от 3 до 9 мг способствует нормализации сна и имеет потенциальное положительное влияние на когнитивные функции при болезни Альцгеймера [27, 28].

Отдельного упоминания заслуживает нарушение сна в виде расстройства поведения в фазу быстрого сна (РПБС). РПБС проявляется различной двигательной и речевой активностью. Двигательная активность варьирует от отдельных вздрагиваний до сложных агрессивных форм с толканием, хватанием предметов, что может приводить к травматизации как самого пациента, так и партнера по постели. Двигательная активность часто сопровождается речевой продукцией. В отличие от снохождения, пациенты не покидают кровать, глаза их закрыты. Эпизоды возникают преимущественно во второй половине ночи, во время быстрого сна, и характер двигательной и речевой продукции отражает характер сновидений.

Распространенность РПБС в популяции составляет 1—2%, возникает преимущественно в возрасте

старше 50 лет. Выделяют идиопатическое РПБС и вторичное, развивающиеся у пациентов с синуклеинопатиями (болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия), аутоиммунными заболеваниями (нарколепсия, лимбический энцефалит), с очаговыми поражениями ствола мозга (инсульт, рассеянный склероз), при абстиненции и отмене ряда психотропных средств (антихолинэргических и серотонинэргических). Так как почти у всех пациентов с идиопатическим РПБС в дальнейшем развивается нейродегенеративное заболевание, эта категория заболевания тоже может быть отнесена к вторичным.

Препаратом выбора при лечении РПБС является клоназепам в дозе 0,5–2,0 мг, прием за 30 мин до сна (уровень А). Клоназепам значительно снижает двигательную активность и травматизм, связанный с РПБС. Ограничениями для использования являются наличие деменции, нарушений походки и синдрома обструктивного апноэ сна, поскольку клоназепам может усиливать эти проявления.

Мелатонин в дозе 3–12 мг применяется для лечения РПБС (уровень В). Его эффективность в контроле как первичного, так и ассоциированного с синуклеинопатиями РПБС меньше, чем у клоназепама, но больше, чем у других используемых средств. Мелатонин может быть препаратом выбора при лечении РПБС у пациентов с когнитивными расстройствами, нарушениями походки и синдромом обструктивного апноэ сна [29]. Он может назначаться как изолированно, так и в сочетании с клоназепамом.

Инсомнии и мелатонин. Инсомнии — повторные нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, случающиеся, несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и проявляющиеся нарушением дневной деятельности разного вида. Нарушения сна наряду с головными болями и дорсалгиями являются наиболее частыми жалобами при обращении к неврологу. По эпидемиологическим данным, инсомния встречается у 28–45% населения в мире и в 50% случаев является важной проблемой, требующей лечения. При этом 1,5–3% популяции постоянно и 25–29% эпизодически принимают снотворные препараты.

Наступление сна и его отдельных стадий связано с деятельностью сложной сети нервных структур, функционирующей с помощью различных нейромедиаторных систем, среди которых важную роль отводят мелатонину. Эти представления позволяют предположить возможный дефицит эндогенного мелатонина у пациентов с инсомниями и обосновывают назначение экзогенного мелатонина.

В настоящее время имеется большое количество исследований, свидетельствующих об эффективности использования мелатонина с целью улучшения

качества и эффективности сна. Эффективность препаратов мелатонина при инсомнии подтверждена как в зарубежных [30–32], так и в отечественных [33] исследованиях. Показано [34], что длительное применение не сопровождается снижением эффективности или развитием серьезных нежелательных явлений. Проведение метаанализа клинических испытаний применения экзогенного мелатонина [35] доказало его эффективность в лечении инсомнии. Были получены данные о значимом снижении времени наступления сна у пациентов с первичными расстройствами сна, получавшими экзогенный мелатонин по сравнению с группой плацебо.

Следует отметить, что в подавляющем количестве исследований критерием включения было наличие инсомнии вне зависимости от уровня эндогенного мелатонина. Исследования экскреции 6-COMT у пациентов с инсомнией малочисленны и результаты их противоречивы. В ряде исследований было показано снижение экскреции 6-COMT в ночной порции мочи у пациентов с инсомнией по сравнению с контролем [36–38], однако в других работах такой связи обнаружено не было [39–40]. Наиболее значительное снижение экскреции 6-COMT в ночной порции выявлено у пациентов с инсомнией в возрасте старше 55 лет. G. Najak и соавт. [41, 42] в своих исследованиях получили низкий уровень мелатонина у пациентов с длительно существующей инсомнией (более 5 лет) по сравнению с пациентами с непродолжительной инсомнией (менее 5 лет). Был сделан вывод, что, возможно, уровень мелатонина связан с продолжительностью нарушений сна. Показано [31] более значимое снижение экскреции 6-COMT у пациентов с инсомнией и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

У пациентов с сочетанием кардиоваскулярной патологии и инсомнии диагностика экскреции 6-COMT приобретает дополнительное значение, так как известно, что снижение синтеза мелатонина связано не только с развитием инсомнии, но и ассоциировано с риском развития сахарного диабета и артериальной гипертензии. Выявление снижения 6-оксиМТ у этих пациентов и назначение мелатонина в этом случае будут иметь значение как для лечения инсомнии, так и кардиоваскулярного заболевания.

Заключение

Мелатонин обладает широким терапевтическим потенциалом, нормализуя циркадианные ритмы и проявляя свои антиоксидантные, противовоспалительные, анальгезирующие и противоканцерогенные свойства. Отсутствие у мелатонина значимых побочных эффектов в отличие от снотворных препаратов определяет широкие возможности его использования.

До недавнего времени на фармацевтическом рынке России было только два препарата мелатони-

на зарубежных производителей (мелаксен и циркадин). В 2016 г. на рынок был выведен российский препарат соннован, содержащий 3 мг мелатонина. Соннован рекомендуется принимать в качестве снотворного по 3 мг за 30–40 мин перед сном, в качестве адаптогена при смене часовых поясов за 1 сут до перелета и в последующие 2–5 сут по 3 мг за 30–40 мин до сна. Важно подчеркнуть, что мелатонин является регулятором циркадианных ритмов и поэтому рекомендация приема за 30 мин до сна должна быть дополнена рекомендацией приема в одно и то же время.

Наибольшая эффективность мелатонина при лечении хронической инсомнии отмечена у пациен-

тов старше 55 лет, лиц, принимающих бета-блокаторы, у больных с длительностью инсомнии более 5 лет и у пациентов со снижением ночного синтеза мелатонина.

Инсомния часто наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическим синдромом, нейродегенеративными и онкологическими заболеваниями. Мелатонин должен быть препаратом выбора и в этих случаях, так как он оказывает нормализующее влияние не только на сон, но и на основное заболевание.

Публикация поддержана ЗАО «Канонфарма продакшн» (Россия).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Анисимов В.Н. *Мелатонин: роль в организме и применение в клинике*. СПб.: Система; 2007. [Anisimov VN. *Melatonin: rol' v organizme, primeneniye v klinike*. SPb.: Sistema; 2007. (In Russ.).]
- Ковальзон В.М. *Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование—сон»*. М.: Бино; 2012. [Koval'zon VM. *Osnovy somnologii: fiziologiya i neurokhimiya tsikla «bodrstvovanie—son»*. M.: Binom; 2012. (In Russ.).]
- Hasegawa A, Ohtsubo K, Mori W. Pineal gland in old age; quantitative and qualitative morphological study of 168 human autopsy cases. *Brain Res*. 1987;409(2):343-349.
- Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int*. 2006;23(1-2):21-37.
- Bergiannaki JD, Soldatos CR, Paparrigopoulos TJ, Syrengelas M, Stefanis CN. Low and high melatonin excretors among healthy individuals. *J Pineal Res*. 1995;18(3):159-164.
- Sigurdardottir LG, Markt SC, Sigurdsson S, Aspelund T, Fall K, Schernhammer E, Rider JR, Launer L, Harris T, Stampfer MJ, Gudnason V, Czeisler CA, Lockley SW, Valdimarsdottir UA, Mucci LA. Pineal Gland Volume Assessed by MRI and its Correlation with 6-Sulfatoxymelatonin Levels among Older Men. *J Biol Rhythms*. 2016;31(5):461-469.
- Kunz D, Schmitz S, Mahlberg R, Mohr A, Stöter C, Wolf KJ, Herrmann WM. A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(6):765-772.
- Ozguner F, Koyu A, Cesur G. Active smoking causes oxidative stress and decreases blood melatonin levels. *Toxicol Ind Health*. 2005;21(1/2):21-26.
- Kuhlwein E, Hauger RL, Irwin MR. Abnormal nocturnal melatonin secretion and disordered sleep in abstinent alcoholics. *Biol Psychiatry*. 2003;54(12):1437-1443.
- Cowen PJ, Bevan JS, Gosden B, Elliott SA. Treatment with beta-adrenoceptor blockers reduces plasma melatonin concentration. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19(2):258-260.
- Rommel T, Demisch L. Influence of chronic beta-adrenoreceptor blocker treatment on melatonin secretion and sleep quality in patients with essential hypertension. *J Neural Transm Gen Sect*. 1994;95(1):39-48.
- McIntyre IM, Burrows GD, Norman TR. Suppression of plasma melatonin by a single dose of the benzodiazepine alprazolam in humans. *Biol Psychiatry*. 1988;24(1):108-112.
- Murphy PJ, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright KP Jr. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiol Behav*. 1994;55(6):1063-1066.
- Surrall K, Smith JA, Bird H, Okala B, Othman H, Padwick DJ. Effect of ibuprofen and indomethacin on human plasma melatonin. *J Pharm Pharmacol*. 1987;39(10):840-843.
- Gooley JJ, Chamberlain K, Smith KA, Khalsa SB, Rajaratnam SM, Van Reen E, Zeitzer JM, Czeisler CA, Lockley SW. Exposure to room light before bedtime suppresses melatonin onset and shortens melatonin duration in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):463-472.
- Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Erren TC, Piekarski C, Tamura H, Manchester LC. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review. *Review Crit Rev Oncog*. 2007;13(4):303-328.
- McMullan CJ, Hu FB, Forman JP. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA*. 2013;309(13):1388-1396. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2710>.
- Możdżan M, Możdżan M, Chałubiński M. The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type 2 diabetes and essential hypertension. *Arch Med Sci*. 2014;10(4):669-675.
- Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Дефицит мелатонина, ожирение и инсулинорезистентность: очевидные и неочевидные взаимодействия. *Вопросы диетологии*. 2017;7(2):23-32. [Kalinchenko SYu, Tyuzikov IA. Defitsit melatonina, ozhirenie i insulinorezistentnost': ochevidnye i neochevidnye vzaimosvyazi. *Voprosy dietologii*. 2017;7(2):23-32. (In Russ.).]
- Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA, Anisimov SV, Vesnushkin GM, Vinogradova IA. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1757(5/6):573-589.
- Mazzoccoli G, Carughi S, De Cata A, La Viola M, Vendemiale G. Melatonin and cortisol serum levels in lung cancer patients at different stages of disease. *Med Sci Monit*. 2005;11(6):284-288.
- Lissoni P, Paolorossi F, Ardizzoia A, Barni S, Chillelli M, Mancuso M, Tancini G, Conti A, Maestroni GJ. A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state. *J Pineal Res*. 1997;23(1):15-19.
- Lissoni P. Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms. *Pathol Biol (Paris)*. 2007;55:201-204.
- Plog BA, Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:379-394.
- León J, Acuña-Castroviejo D, Escames G, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin mitigates mitochondrial malfunction. *J Pineal Res*. 2005;38:1-9.
- Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Tzischichinsky O, Maldonado M, Herer P, Lavie P. Actigraphic sleep-wake patterns and urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion in patients with Alzheimer's disease. *Chronobiol Int*. 2001;18(3):513-524.
- Musiek E, Xiong DD, Holtzman DM. Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer Disease. *Exp Mol Med*. 2015;47(3):148.
- Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N, Vidal MF, Brusco LI. Melatonin Therapy in Patients with Alzheimer's Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2014;3(2):245-277.
- McGrane IR, Leung JG, Louis EK, Boeve BF. Melatonin Therapy for REM Sleep Behavior Disorder: A Critical Review of Evidence. *Sleep Med*. 2015;16(1):19-26.
- Hughes RJ, Sack RL, Lewy AJ. The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia: assessment in clinical trial of melatonin replacement. *Sleep*. 1998;21:52-68.
- Leger D, Laudon M, Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *Am J Med*. 2004;116(2):91-95.

32. Ellis CM, Lemmens G, Parkes D. Melatonin and insomnia. *J Sleep Res.* 1996;5:61-65.
33. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Бойко А.Н., Скоромец А.А., Бельская Г.Н., Густов А.В., Доронин Б.М., Повереннова И.Е., Спиринов Н.Н., Якупов Э.З. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна и пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(9):26-31. [Poluektov MG, Levin YaI, Boiko AN, Sroromets AA, Belskaja GN, Gustov AV, Doronin BM, Poverennova IE, Spirin NN, Yakupov EZ. Rezul'taty rossiiskogo mul'titsentrovogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti melaksena (melatonin) dlya lecheniya narushenii sna u patsientov s khronicheskoi tserebral'noi sosudistoi nedostatochnost'yu. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012;112(9):26-31. (In Russ.)].
34. Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The Safety of melatonin in humans. *Clin Drug Investig.* 2016;36(3):169-175. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0368-5>
35. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One.* 2013;8(5):63773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063773>
36. Leger D, Laudon M, Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *Am J Med.* 2004;116(2):91-95.
37. León J, Acuña-Castroviejo D, Escames G, Tan DX, Reiter RJ. Case-study of evening melatonin concentration in primary insomnia. *Brit Med J.* 1996;312(7041):1263-1264.
38. Тихомирова О.В., Бутырина О.В., Зыбина Н.Н., Фролова М.Ю. Оценка экскреции основного метаболита мелатонина в диагностике психологической инсомнии. Медицинский алфавит. *Современная лаборатория.* 2013;3(16):62-68. [Tikhomirova OV, Butyrina EV, Zyбина NN, Frolova MYu. Otsenka ekskretsii osnovnogo metabolita melatonina v diagnostike psikhofiziologicheskoi insomnii Evaluation of excretion of the main melatonin metabolite in the diagnosis of psychophysiological insomnia. *Meditinskii alfavit. Sovremennaya laboratoriya.* 2013;3(16):62-68. (In Russ.)].
39. Lushington K, Lack L, Kennaway D, Rogers N, Heuvel C, Dawson D. 6-Sulfatoxymelatonin excretion and self-reported sleep in good sleeping controls and 55-80-year-old insomniacs. *J Sleep Res.* 1998;7(2):75-83.
40. Lushington K, Dawson D, Kennaway DJ, Lack L. The relationship between 6-sulphatoxymelatonin and polysomnographic sleep in good sleeping controls and wake maintenance insomniacs, aged 55-80 years. *J Sleep Res.* 1999;8(1):57-64.
41. Hajak G, Rodenbeck A, Staedt J. Nocturnal plasma melatonin excretion in patients suffering from chronic primary insomnia. *J Pineal Res.* 1995;19(3):116-122.
42. Rodenbeck A, Huether G, Rüther E, Hajak G. Nocturnal melatonin secretion and its modification by treatment in patients with sleep disorders. *Review. Adv Exp Med Biol.* 1999;467:89-93.
43. Pierpaoli W, Bulian D, Bulian G, Kistler G. Thyrotropin-Releasing Hormone Accelerates and Enhances the Age-Postponing Effects of Melatonin. *Journal of Anti-Aging Medicine.* 1999;2(4):343-348.

<https://doi.org/10.17116/jnevro20181184299>

Нарушения сна при паническом расстройстве

Е.А. КОРАБЕЛЬНИКОВА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Нарушения сна, прежде всего инсомнии, являются одним из наиболее частых синдромов, коморбидных паническому расстройству (ПР). Они встречаются у 60—80% пациентов с ПР. При этом ПР и синдром инсомнии тесно взаимосвязаны. С одной стороны, показана четкая зависимость тяжести заболевания от сопутствующих расстройств сна, с другой — продемонстрирована обусловленность нарушений сна патологической тревогой. Лечение инсомний у больных с ПР предусматривает комплексный подход, направленный на гармонизацию эмоционального состояния и купирование инсомнии как синдрома, и наряду с фармакотерапией включает в себя широкий спектр методов психотерапевтического воздействия.

Ключевые слова: сон, инсомния, снотворные препараты, фитотерапия.

Sleep disturbances in panic disorders

E.A. KORABELNIKOVA

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The most frequent among the symptoms and syndromes, which are comorbid to panic disorder, are sleep disorders, primarily, insomnia, persisting in 60—80% of patients in this category. Panic disorder and insomnia have bilateral relationships. On one hand, there is a clear correlation between disease severity and accompanying sleep disorders. On the other, the conditionality of sleep disturbances with pathological anxiety has been demonstrated. Treatment of insomnia in panic disorder includes a set of measures aimed at harmonizing the emotional state and stopping insomnia as a syndrome. A comprehensive approach, which includes, along with adequate pharmacotherapy, a wide range of methods of psychotherapeutic treatment, is the key for the success of the therapy for sleep disturbances in panic disorder.

Keywords: sleep, insomnia, pharmacotherapy, psychotherapy.

Паническое расстройство (ПР) — заболевание, протекающее в виде спонтанных, эпизодически возникающих приступов интенсивного страха, которые достигают пика в течение нескольких минут и сопровождаются полиморфными вегетативными нарушениями. ПР встречается у 2—5% населения и наиболее часто развивается у молодых людей (средний возраст около 25 лет).

Слово «паника» берет свое происхождение от имени древнегреческого бога Пана. Термин «паническая атака» получил сегодня признание во всем мире благодаря Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам 3-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders III — DSM-III), предложенному Американской ассоциацией психиатров в 1980 г. Согласно DSM-III, панические атаки являются основным проявлением ПР. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ПР входят

в рубрики «Фобические тревожные расстройства» (F.40) и «Другие тревожные расстройства» (F.41), которые в свою очередь включены в класс «Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства» (F.40—F.48) [1].

Современная наука рассматривает ПР как заболевание, в патогенез которого вносят вклад различные факторы: предрасполагающие (генетические и конституциональные), ускоряющие (провоцирующие) и закрепляющие [2].

К *предрасполагающим* факторам относятся:

- 1) генетические;
- 2) физиологические:
 - нарушение метаболизма норадреналина, ГАМК;
 - формирование патологических нейродинамических систем;
 - соматическая патология;
- 3) личностные (акцентуация характера);

4) социальные:

— особенности и условия развития в детском возрасте;

— особенности жизни в условиях мегаполиса.

Среди *ускоряющих* (провоцирующие) факторов выделяют:

1) психогенные:

— ситуация кульминации конфликта (развод, объяснение с супругом, уход из семьи);

— острые стрессорные воздействия (смерть близких, болезнь или несчастный случай);

— абстрактные факторы, действующие по механизму идентификации или противопоставления (фильмы, книги и т.д.);

2) биологические:

— гормональная перестройка (беременность, роды, окончание лактации, климакс);

— начало половой жизни, прием гормональных препаратов, аборт;

— менструальный цикл (его нарушения, последняя фаза цикла);

3) физиогенные:

— злоупотребление алкоголем;

— метеотропные факторы;

— чрезмерные физические нагрузки.

Закрепляющие факторы подразделяют на:

1) поведенческие («избегающее» поведение);

2) когнитивные искажения.

Клиническая картина ПР

Заболевание дебютирует чаще всего в возрасте 20—30 лет и чрезвычайно редко до 15 и после 65 лет. Женщины страдают в 2—3 раза чаще, чем мужчины.

Основным признаком ПР (МКБ-10, F.41.0) являются повторные приступы панических атак, которые не ограничиваются определенной ситуацией или обстоятельствами и поэтому непредсказуемы. Приступами паники называются внезапные эпизоды сильной тревоги, для которых типично неожиданное начало без предвестников и видимой причины. Приступы обычно длятся от 1 мин до 1 ч и возникают в среднем 2—4 раза в неделю. Пароксизмы паники не представляют опасности для жизни или здоровья, но это пугающее состояние, в котором больной не может контролировать свои чувства и эмоции и становится полностью беззащитным.

ПР постепенно снижает уверенность больного в себе и веру в окружающих, поэтому он не может нормально общаться с другими людьми из-за сильнейшего чувства незащищенности. Больной с ПР упорно избегает мест, в которых трудно получить помощь. Он предпочитает, чтобы в таких местах, как перегруженные улицы, переполненные магазины, закрытые пространства (например, тоннели, мосты, подъемники) и замкнутые транспортные средства (метро, автобусы, самолеты), его сопровождали друзья или члены семьи. Такое состояние

обозначается как агорафобия, приводящая к тому, что пациенты не могут находиться без присутствия кого-то из близких [3]. Длительное существование подобного поведения (ограничительное или избирательное) приводит к выраженной социальной инвалидизации или социальной деморализации с последующим развитием вторичной депрессии.

Яркие соматические симптомы при панических атаках, формирующие у больных конкретные страхи (инфаркта, инсульта, обморока и пр.), могут принимать навязчивый характер, заставляя больного постоянно измерять свой пульс, артериальное давление, делать повторные электрокардиограммы, изучать соответствующую медицинскую литературу, приводя в итоге к развитию обсессивно-фобического или ипохондрического синдрома.

В настоящее время в DSM-IV и в МКБ-10 приняты следующие критерии диагностики ПР [1, 4]:

А. Повторное возникновение приступов, в которых интенсивный страх или дискомфорт в сочетании с четырьмя или более из нижеперечисленных симптомов развивается внезапно и достигает своего пика в течение 10 мин: пульсации, сильное сердцебиение, учащенный пульс; потливость; озноб, тремор; ощущение нехватки воздуха, одышка; затруднение дыхания, удушье; боль или дискомфорт в левой половине грудной клетки; тошнота или абдоминальный дискомфорт; головокружение, неустойчивость; слабость, дурнота, предобморочное состояние; ощущение онемения или покалывания (парестезии); волны жара и холода; ощущение дереализации, деперсонализации; страх смерти; страх сойти с ума или совершить неконтролируемый поступок.

Б. Возникновение панических атак не обусловлено непосредственным физиологическим действием каких-либо веществ (например, лекарственной зависимостью или приемом препаратов) или соматическими заболеваниями (например, тиреотоксикоз).

В. В большинстве случаев панические атаки возникают не в результате других тревожных расстройств, таких как фобии (социальные и простые), обсессивно-фобические расстройства, посттравматические стрессовые расстройства.

Выделяют следующие разновидности панических атак:

1. По представленности симптомов, ассоциированных с паникой:

— большие или развернутые панические атаки — характеризуются наличием 4 и более симптомов, ассоциированных с паникой, возникают 1 раз в неделю или месяц;

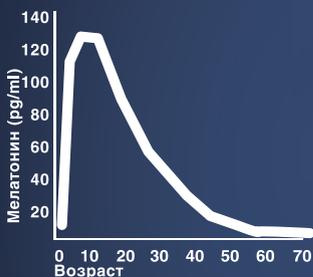
— малые, для которых характерно менее 4 симптомов, ассоциированных с паникой, могут возникать до нескольких раз в сутки.

2. По выраженности тех или иных составляющих приступа:

Меларитм®



УСНУТЬ БЕЗ ТЕНИ СОМНЕНИЯ



С ВОЗРАСТОМ СИНТЕЗ МЕЛАТОНИНА РЕЗКО УМЕНЬШАЕТСЯ

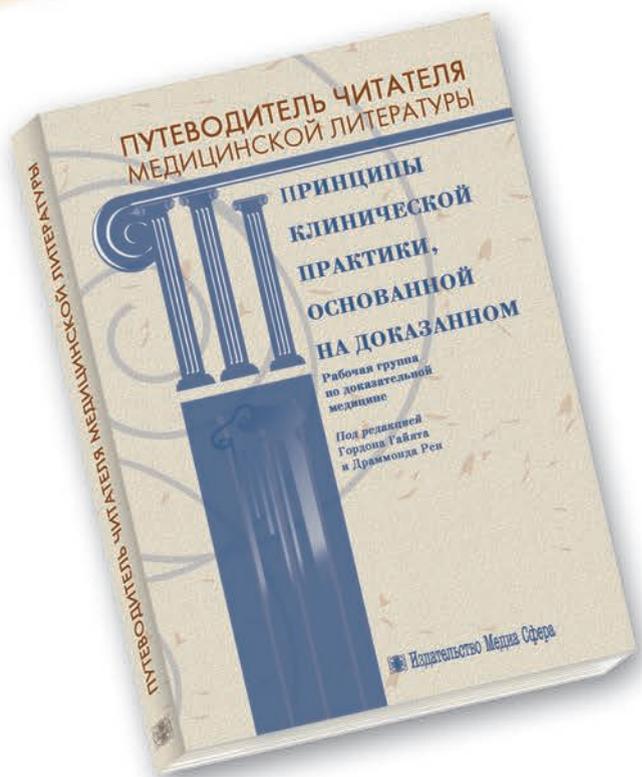
СПОСОБСТВУЕТ НОРМАЛИЗАЦИИ УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА¹
ПОЛНОЦЕННЫЙ СОН²
ВЫСОКАЯ ДНЕВНАЯ АКТИВНОСТЬ²
НЕ ВЫЗЫВАЕТ ПРИВЫКАНИЯ²

1. Touitou Y. (2001) Старение человека и мелатонин. Клиническая значимость. Журнал "Экспериментальная геронтология". 36 (7): 1083-1100. Лабунец И.Ф. (2005). Влияние мелатонина на ритмы функционирования тимуса, иммунной системы и коры надпочечников у пожилых людей. Проблемы старения и долголетия. 14 (4): 313-322. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Меларитм®. СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ GMP

obc pharm

www.melaritm.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Достоверны ли
результаты
исследований?

Каковы
эти результаты?

Как можно применить их
в клинической
практике?

ПУТЕВОДИТЕЛЬ ЧИТАТЕЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**ЭТИ ТРИ ВОПРОСА – ТРИ СТОЛПА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ;
ОТВЕТЫ НА НИХ БОЛЕЕ ВСЕГО ИНТЕРЕСУЮТ ВРАЧЕЙ ПРИ РАБОТЕ С МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРОЙ.**

Основой настоящей книги под редакцией **Гордона Гайятта** и **Драммонда Ренни** послужила популярная серия статей, опубликованных в журнале **JAMA** под общим названием **User's Guides to the Medical Literature** (Путеводитель читателя медицинской литературы). В создании книги участвовали более 50 самых известных теоретиков и практиков доказательной медицины из разных стран.

"Путеводитель читателя медицинской литературы" — результат почти двадцатилетнего опыта учебной и научной работы. Эта книга содержит подробные и в то же время доступные для практикующего врача сведения, необходимые для осмысленного применения данных медицинской литературы в конкретных клинических ситуациях.

"Путеводитель читателя медицинской литературы" отличается от других аналогичных изданий обилием клинических примеров и ясностью изложения. Он будет интересен не только врачам, начинающим осваивать доказательную медицину, но и тем, кто уже давно применяет ее принципы на практике и в процессе преподавания.

Пер. с англ., 416 с.

По вопросам приобретения и оптовых закупок обращаться по адресу:
127238 Москва, Дмитровское шоссе,
дом 46, корп. 2, "Издательство Медиа Сфера"

Тел. отдела распространения:
(495) 482-5336, 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Вы также можете заказать книги (только в пределах РФ) через интернет:
www.mediasphera.ru



— вегетативные, при которых преобладают вегетативные нарушения и недифференцированные фобии;

— гипервентиляционные — преобладает гипервентиляционный синдром (частое и глубокое дыхание, рефлекторное апноэ, парестезии, боли в мышцах, связанные с респираторным алкалозом);

— фобические (преобладают фобии), возникают при присоединении страха в ситуациях, которые, по мнению больного, потенциально опасны для возникновения приступов;

— конверсионные — доминирует истеро-конверсионная симптоматика, нередко с сенестопатическими расстройствами, характерны незначительная выраженность или отсутствие страха и тревоги;

— сенестопатические — характерна высокая распространенность сенестопатий;

— аффективные — характеризуются выраженными депрессивными или дисфорическими расстройствами.

3. По признаку типичности:

— типичные панические атаки, в картине которых ярко представлены все основные компоненты: вегетативные и аффективные;

— атипичные панические атаки, имеющие отклонения от типичной картины в структуре приступа: отсутствие аффективных проявлений либо их атипичность (паника без паники) [5], а также существование дополнительных симптомов в пароксизме (ощущение кома в горле, слабости в руке или ноге, нарушение зрения или слуха, походки, речи или голоса, утрата сознания, выгибание тела, судороги, тошнота, рвота, абдоминальный дискомфорт).

4. По признаку наличия—отсутствия сопутствующей агорафобии:

— с агорафобией;

— без агорафобии.

Среди симптомов и синдромов, коморбидных ПР, наиболее распространены нарушения сна, прежде всего инсомнии, которые, по данным разных авторов [6—8], встречаются у 60—80% пациентов с ПР.

При этом ПР и синдром инсомнии тесно взаимосвязаны. С одной стороны, существует четкая зависимость тяжести заболевания от сопутствующих расстройств сна [9, 10], с другой — нарушения сна обусловлены патологической тревогой. Это во многом определяется патогенетическими факторами: тревога проявляется корковой гиперактивацией, которая, как известно, рассматривается как основное звено патогенеза инсомний [11].

Больные ПР предъявляют жалобы на трудность засыпания, не восстанавливающий силы сон, а также на характерные ночные панические атаки [6]. Лишь у 25% больных панические атаки возникают исключительно в бодрствовании. Большинство пациентов когда-либо испытывали приступ в период

ночного сна, из них у 30—45% эти эпизоды повторяются. У 21% пациентов панические атаки возникают только во время сна, у 54% — в период как бодрствования, так и сна [7].

Ночные панические атаки проявляются внезапным пробуждением, всеми характерными для панических атак симптомами [12] и вместе с тем имеют определенную специфику: меньшую продолжительность, больший удельный вес фобических и психосенсорных проявлений и меньший вегетативных симптомов в структуре пароксизма [7]. Опасаясь повторения подобных эпизодов, пациенты сознательно лишают себя сна, усугубляя и без того выраженные инсомнические проявления, что приводит к более серьезным расстройствам и в целом снижает качество жизни этих больных. Следовательно, ночные атаки приводят к более выраженной социальной дезадаптации и рассматриваются как показатель более тяжелого течения заболевания [6, 7, 12].

Сон больных с ПР нарушен не только по их субъективным ощущениям, но и по данным полисомнографического исследования, которое позволяет выявить отсрочивание времени отхода ко сну, частые пробуждения, снижение эффективности сна и сокращение его общей продолжительности [11, 13].

Степень нарушения структуры сна при ПР различна [7]. Для больных с паническими атаками во время бодрствования характерны негрубые нарушения в структуре сна, особенно в фазе быстрого сна (ФБС), а также усиление неспецифической активации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в бодрствовании и во сне.

В большей степени сон нарушается при наличии приступов, связанных со сном — панических атак сна и бодрствования или панических атак сна. Объективные исследования показали, что приступы панических атак возникают обычно во 2-й стадии сна и в дельта-сне (3-я стадия медленного сна). При панических атаках сна наблюдаются признаки повышенной вегетативной и ЭЭГ-активации в расслабленном бодрствовании, перед засыпанием и при спонтанных ночных пробуждениях, характерны нарушения в структуре сна, затрагивающие ФБС и дельта-сон.

При наличии панических атак сна и бодрствования отмечены максимальные нарушения в структуре сна, затрагивающие все стадии сна (быстрый, поверхностный и глубокий медленный).

Нарушения текущего функционального состояния головного мозга в цикле сон—бодрствование могут играть ключевую роль в инициации панических атак. При этом основным патогенетическим фактором является дисбаланс ингибирующих и активирующих неспецифических систем мозга (избыточная активность системы пробуждения, недостаточность синхронизирующих механизмов), что со-

чается с тревожно-фобическими расстройствами и надсегментарной вегетативной активацией при гипофункции преимущественно парасимпатической иннервации в сердечно-сосудистой системе. Избыточная активность системы пробуждения может проявляться либо в период бодрствования, либо в переходный период от дневного бодрствования ко сну в течение 1-го и 2-го циклов сна, что создает предпосылки для возникновения либо панических атак бодрствования, либо панических атак сна, либо их комбинации [7, 11].

Таким образом, предпосылкой для возникновения панических атак сна являются описанные выше особенности бодрствования перед засыпанием и в первые 2 цикла сна при спонтанных пробуждениях, что подтверждено специальным анализом циклической организации ночного сна.

При преобладании гипервентиляционных проявлений (пробуждение от ощущения невозможности вдохнуть или выдохнуть, заставляющее пациента вскакивать с постели, открывать окно, опираться руками на подоконник, чтобы задействовать вспомогательную дыхательную мускулатуру, нередко испытывая головокружение и сведение пальцев рук) больные направляют на обследование с подозрением на наличие синдрома обструктивных апноэ сна. Клиническая картина, прежде всего сохранение ощущения нехватки воздуха больше чем в течение нескольких секунд после пробуждения, яркая эмоциональная окраска приступа, данные о наличии подобных приступов в дневное время делают диагноз «истинного» апноэ во сне маловероятным. Окончательный ответ дает ночная полисомнография с регистрацией показателей дыхания во время сна [11].

Приведенные клинические данные свидетельствуют о том, что традиционная терапия панических атак должна строиться с учетом их суточного распределения, а также наличия и характера сопутствующих расстройств сна.

Подходы к лечению ПР

Лечение ПР складывается из нескольких этапов:

- 1) купирования приступа панической атаки;
- 2) базовой терапии ПР, направленной на предотвращение повторного возникновения панических атак и коррекцию эмоционального состояния;
- 3) профилактики рецидива.

Наиболее эффективны для купирования панических атак бензодиазепиновые транквилизаторы, особенно препараты быстрого действия: диазепам, клоназепам и лоразепам. При парентеральном введении приступ удается купировать за 15–20 мин. Однако при длительном использовании дозу препарата со временем приходится повышать, а нерегулярный прием и связанный с ним феномен отдачи могут со временем учащать приступы. В связи с этим

предпочтение должно отдаваться нелекарственным (физиогенные, психотерапевтические) методам [2].

К ним относятся такие методы, как:

— регуляция дыхания: дыхание животом (выдох длиннее вдоха); при помощи бумажного пакета; в сложенные ладони;

— массаж на зону шеи, плеч, ушей, мизинцев, основания больших пальцев;

— расслабление через напряжение (постизометрическая релаксация), при котором последовательно вовлекаются различные группы мышц;

— контрастный душ (обливание поочередно холодной и горячей водой с интервалами 20–30 с);

— отвлечение: физическая активность; счет; покалывание, пощипывание; концентрация на повседневных делах; пение; концентрация внимания на окружающих предметах (детали одежды, проезжающие машины определенного цвета, окна в доме напротив, в которых горит свет, телеграфные столбы, рекламные щиты и др.); упражнения на воображение.

По результатам многочисленных исследований, в большинстве случаев наиболее эффективным оказывается комбинированное базовое лечение ПР, при котором фармакотерапия сочетается с психотерапией. Подбор индивидуальной схемы терапии возможен только после тщательного обследования и проводится с учетом всех особенностей заболевания.

В лечении ПР эффективны следующие препараты: трициклические (тетрациклические) антидепрессанты неизбирательного действия (имипрамин, кломипрамин, амитриптилин, миансерин, мапротилин); высокопотенциальные бензодиазепины (клоназепам, алпразолам); антидепрессанты избирательного действия (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — пароксетин, флувоксамин, сертралин, флуоксетин, циталапрам).

Преимущество антидепрессантов в том, что они не только предотвращают повторное появление панических атак, но и купируют вторичные синдромы. В качестве антидепрессантов для монотерапии ПР рекомендовано использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), которые характеризуются высокой эффективностью, хорошей переносимостью, простотой назначения и низкой токсичностью при передозировке. Препараты этой группы купируют не только панические атаки, но и другие психопатологические синдромы, формирующиеся у пациентов с ПР [14]. С учетом этих особенностей вышеперечисленные препараты рекомендованы как средство выбора при ПР с агорафобией или без таковой [15, 16].

В базовой терапии панических атак также используют препараты из группы бензодиазепинов.

Показано, что бензодиазепины усиливают действие ГАМК, являющейся основным тормозным медиатором в ЦНС. Препараты существенно снижают частоту и тяжесть панических атак уже через несколько дней от начала терапии. Однако ежедневный прием бензодиазепинов приводит к физиологической зависимости, а в случае его прекращения — к синдрому отмены. К другим нежелательным эффектам бензодиазепинов относят седацию, атаксию, общую слабость и субъективные расстройства памяти [17].

Среди других препаратов для лечения ПР можно рекомендовать бупирон — небензодиазепиновый анксиолитик, однако в качестве монотерапии ПР он малоэффективен [18].

У пациентов с ПР, резистентным к терапии, была констатирована эффективность таких антипсихотиков 2-го поколения, как оланзапин [19, 20] и рисперидон [21].

Бета-адренергические блокаторы (пропранолол и атенолол) особенно действенны при выраженном вегетативном компоненте ПР, поскольку они блокируют физические симптомы боли в груди, сдавливания горла и одышки, не оказывая седативного эффекта.

Неотъемлемым компонентом терапии ПР является психотерапия, которая используется как самостоятельно, так и в сочетании с фармакотерапией. Известно, что в высоком проценте случаев эффекта удается достичь только с помощью психотерапии [2, 22]. Важнейшая цель психотерапии — поэтапное приведение пациентов к осознанию сути своего психологического конфликта, затем к постепенной модификации прежних неадекватных схем и установок и в итоге к выработке новой, более гармоничной и гибкой системы взглядов и отношений, более зрелых механизмов адаптации, восстановления самоконтроля и адекватного реагирования.

При определении терапевтической тактики учитываются следующие факторы: длительность болезни, отношение пациента к фармакотерапии, предыдущий опыт лечения, характер и острота эмоциональных нарушений, характер психогенной ситуации, степень социальной дезадаптации, наличие сопутствующего соматического, эндокринного или неврологического заболевания.

Мягкое ПР (относительно редкие атаки, не сопровождающиеся стойким избегательным поведением) допускает психотерапию в изолированном виде или в сочетании с небольшими, фиксированными дозами дневных анксиолитиков, назначаемых в виде коротких курсов (не более 3—4 нед).

Тяжелое ПР (более 4 панических атак в месяц, очевидная тревога ожидания, агорафобия, нарушающая социальную адаптацию; мягкое или средней степени выраженности коморбидное депрессивное расстройство) предполагает монотерапию в течение

3—4 мес. Выбор класса базисного препарата детерминирован набором нескольких факторов, учитывающих побочные эффекты, время наступления эффекта, наличие сопутствующих синдромов (нарушение сна, агорафобия, депрессия, генерализованная тревога), опасение развития синдрома отмены.

Большинство клиницистов придерживаются следующего стандарта терапии развернутого ПР [9, 18]:

1) назначение на длительный срок (несколько месяцев) препарата из группы СИОЗС;

2) добавление бензодиазепинового препарата на время инициальных 2—4 нед лечения в качестве эффективного «моста» до реализации желаемого эффекта СИОЗС.

Все эти препараты в той или иной степени оказывают влияние на сон человека, упрощая засыпание, уменьшая количество и длительность ночных пробуждений и тем самым действуя на процессы восстановления, протекающие во время ночного сна.

Лечение нарушений сна у пациентов с ПР

При построении тактики лечения нарушений сна у пациентов с ПР важно помнить, что инсомния сама по себе может увеличивать тревогу, ухудшать самочувствие, настроение, как правило, в утренние часы после плохого сна [23]. Вместе с тем наличие панических атак сна приводит к развитию фобии с отсрочиванием времени отхода ко сну и даже периодами отсутствия сна. В связи с этим использование в лечении гипнотиков коротким курсом с целью предупреждения утяжеления и хронизации заболевания может быть перспективно при преобладании в клинической картине симптомов инсомнии. В этом отношении наиболее эффективными помощниками могут быть снотворные, влияющие на ГАМКергическую систему, поскольку они упрощают засыпание, уменьшают число и длительность ночных пробуждений, тем самым действуя на процессы восстановления, протекающие во время ночного сна.

Наиболее современными из гипнотиков являются производные циклопирролона (зопиклон), имидазопиридина (золпидем) и пиразолопиримидина (залеплон). Эти препараты наряду со снотворным обладают в различной степени седативным, анксиолитическим, противосудорожным и миорелаксирующим действием. Имеются сведения, что гипнотик зопиклон не только улучшает сон, но и снижает тревогу в течение дня. К плюсам препаратов относят отсутствие привыкания, физиологичность, короткий период полувыведения и, как следствие, отсутствие нарушений дневного бодрствования.

Тем не менее в терапии инсомнии как ведущего синдрома при ПР до настоящего времени лидируют транквилизаторы — производные бензодиазепина.

Препараты этой группы рекомендуется применять коротким курсом (2—4 нед) в начале лечения ПР в связи с быстротой достигаемого эффекта в купировании как панических атак, так и инсомнии. Более длительный прием препарата приводит к ряду негативных последствий: привыканию, зависимости, необходимости постоянного увеличения дозы препарата при длительном приеме, негативному влиянию на течение нарушений дыхания во сне (для большинства препаратов), соматическим осложнениям (аллергия, воздействие на желудочно-кишечный тракт и др.). Следует учитывать, что злоупотребление любыми снотворными препаратами само по себе способствует развитию инсомнии.

Альтернатива сильнодействующим снотворным на современном рынке лекарств — неснотворные препараты других фармакологических групп, среди эффектов которых имеется и снотворный.

Среди препаратов со снотворным эффектом часто применяется доксиламина сукцинат (реслип), который действует одновременно на М-холинэргические и на H_1 -гистаминовые рецепторы в ЦНС. Особенностью действия препарата является отсутствие прямого влияния на сомногенные структуры — воздействие осуществляется через угнетение активности систем бодрствования. Лечение инсомнии доксиламином является эффективным и безопасным, что показано во многих зарубежных и отечественных исследованиях [24, 25].

В 2016 г. было проведено многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование [24], целью которого была оценка эффективности и переносимости препарата реслип 15 мг (доксиламин) при острой инсомнии по сравнению с препаратом дономил 15 мг. По результатам исследования были сделаны выводы, что краткосрочный прием доксиламина вызывает выраженный положительный клинический эффект при острой инсомнии и сочетается с удовлетворительной переносимостью пациентами. Отечественный препарат реслип по клинической эффективности и переносимости не уступает дономилу и может с успехом применяться в клинической практике для лечения острой инсомнии.

Другая группа — антидепрессанты в низких дозах [26, 27], которые нередко используются как снотворные у пациентов с тревожными расстройствами и инсомнией без клинически выраженной депрессии. При использовании этих препаратов не развивается привыкания и физической зависимости.

В последние годы огромный интерес ученые проявляют к изучению снотворных возможностей мелатонина, образно называемого «гормоном ночи», «Дракула-гормоном». Являясь гормоном шишковидной железы, он участвует в поддержании нормального циркадианного ритма у человека. Синте-

тические аналоги мелатонина (в частности, препарат меларитм) позволяют нормализовать уровень содержания этого гормона в ЦНС. Они являются достаточно эффективными и безопасными снотворными средствами, которые могут быть рекомендованы во всех случаях нарушений сна, у больных любого возраста и с любой сопутствующей патологией без каких-либо видимых негативных последствий и с высокой степенью переносимости [28]. Мелатонинсодержащие препараты имеют ряд преимуществ перед другими классами снотворных средств. В отличие от препаратов, действующих на ГАМКергическую систему, агонисты мелатониновых рецепторов сохраняют физиологическую структуру сна [29]. Мелатонинсодержащие препараты обладают дополнительными положительными (плейотропными) клиническими эффектами. В частности, показано [30] противотревожное и антидепрессивное действие мелатонина, что важно в терапии ПР. В другом исследовании [31] ночная концентрация мелатонина в плазме крови была измерена у 7 пациентов с ПР и 8 здоровых. У 5 пациентов, которые никогда не получали психотропные препараты, концентрация мелатонина с 4:00 до 7:00 была значительно выше. Полученные результаты обсуждались в рамках последующих исследований [32, 33], изучающих влияние интенсивного стресса на синтез мелатонина, которые показали, что при увеличении концентрации кортизола («гормон стресса») концентрация мелатонина снижается.

Среди других препаратов со снотворным эффектом для лечения инсомний назначают гомеопатические препараты и препараты на основе как отдельных лекарственных трав, так и травяные сборы, лежащие в основе комбинированных фитопрепаратов.

Среди немедикаментозных методов, эффективных в терапии инсомний, можно рекомендовать следующие: пребывание на ярком свете в дневное время; водные процедуры, особенно ванны с веществами, обладающими успокаивающим эффектом (хвоя, морская соль, специальная пена для ванн и т.д.); ароматерапию, которая применяется в виде массажа с эфирными маслами, ингаляций, испарений и ароматических ванн, снотворных травяных подушек; массаж и иглоукалывание; лечебную музыку и «природные шумы».

Отдельно следует отметить методы психотерапии и поведенческой психокоррекции. Проведенные исследования показали, что психотерапия не менее эффективно улучшает сон, чем лекарственные препараты [34—36]. При этом действие лекарств в отношении сна нередко прекращается почти сразу после окончания приема препарата, в то время как результаты нормализации режима сна с помощью психотерапии сохраняются и в дальнейшем. Кроме того, психотерапия не вызывает привыкания или

побочных эффектов, что часто наблюдается при использовании снотворных препаратов.

Схема лечения определяется индивидуально в зависимости от природы и тяжести симптомов. Приоритетным при лечении инсомнии также, как и при панических атаках, следует считать использование безлекарственных методов. К медикаментозной терапии следует обращаться в случае неэффективности нефармакологической коррекции.

Начинать медикаментозное лечение предпочтительнее с растительных снотворных, гомеопатических средств и препаратов мелатонина. Они являются группой выбора для молодых людей, создают наименьшие проблемы для принимающих их пациентов и легко могут быть отменены в дальнейшем. При неэффективности этих средств в течение 3—5 ночей они заменяются более сильнодействующими — современными снотворными препаратами с минимальным риском развития лекарственной зависимости и привыкания (доксиламин, зопиклон, золпидем, залеплон).

Применять сразу медикаментозное лечение следует у пациентов, когда важна быстрота наступления эффекта. Для длительного применения в качестве снотворных средств без риска развития привыкания и зависимости рекомендованы антидепрессанты с седативным эффектом и мелатонинергические препараты. При хронической инсомнии приоритет принадлежит нелекарственным методам лечения, среди которых ведущий — психотерапия.

Таким образом, лечение инсомний в рамках ПР состоит из комплекса мероприятий, направленных на гармонизацию эмоционального состояния и купирование инсомнии как синдрома. Залогом успешности терапии нарушений сна при ПР является комплексный подход, включающий наряду с фармакотерапией широкий спектр методов психотерапевтического воздействия.

Публикация поддержана АО ФП «Оболенское».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. ВОЗ. Пер. с англ. Под ред. Нуллера Ю.Л., Циркина С.Ю. СПб.: АДИС; 1994. [Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznej (10-j peresmotr). Klassifikatsiya psichicheskikh i povedencheskikh rasstrojstv. VOZ. Per. s angl. Pod red. Nullera Yu.L., Cirkina S.Yu. SPb.: ADIS; 1994. (In Russ.)].*
2. Корабельникова Е.А. Современный подход к диагностике и терапии панического расстройства. Поликлиника. *Ревматология/Неврология (спец. выпуск)*. 2016;2:31-36. [Korabelnikova EA. A modern approach to the diagnosis and therapy of panic disorder. Poliklinika. *Revmatologiya/Neurologiya (spec. vypusk)*. 2016;2:31-36. (In Russ.)].
3. Breier A, Charney D, Heninger C. Agoraphobia with panic attacks. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43(11):1029-1036. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1986.01800110015003>
4. DSM-IV. *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*. Washington; 1990. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423349.11476>
5. Kushner MG, Beitman BD. Panic attacks without fear: an overview. *Behav Res Ther*. 1990;28(6):469-479. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(90\)90133-4](https://doi.org/10.1016/0005-7967(90)90133-4)
6. Ковров Г.В., Лебедев М.А., Палатов С.Ю., Меркулова Т.Б., Посохов С.И. Нарушения сна при тревожных и тревожно-депрессивных расстройствах. *Русский медицинский журнал*. 2015;10:530-536. [Kovrov GV, Lebedev MA, Palatov SYu, Merkulova TB, Posokhov SI. Sleep disorders in anxiety and anxiety-depressive disorders. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2015;10:530-536. (In Russ.)].
7. Мишиев В.Д. Нарушения сна при некоторых психических расстройствах: современный подход к выбору гипнотика. *Новости медицины и фармации*. 2007;3:9-11. [Mishiev VD. Sleep disorders in certain mental disorders: a modern approach to choosing a hypnotist. *Novosti mediciny i farmacii*. 2007;3:9-11. (In Russ.)].
8. Na HR, Kang EH, Yu BH, Woo JM, Kim YR, Lee SH, Kim EJ, Lee SY, Chung SK. Relationship between personality and insomnia in panic disorder patients. *Psychiatry Investig*. 2011;8:102-106. <https://doi.org/10.4306/pi.2011.8.2.102>
9. Воробьева О.В. Паническое расстройство — принципы терапии. *Русский медицинский журнал*. 2008;6:362-365. [Vorobyeva OV. Panic disorder — the principles of therapy. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2008;6:362-365. (In Russ.)].
10. Зинковский А.К., Юров И.Е. Личностные особенности и психовегетативный статус пациентов с паническими и генерализованным тревожным расстройством. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2001;2:44-48. [Zinkovskiy AK, Yurov IE. Personality features and psychov
- vegetative status of patients with panic and generalized anxiety disorder. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2001;2:44-48. (In Russ.)].
11. Полуэктов М.Г. Расстройства сна в практике психиатра. Современная терапия психических расстройств. 2012;4:11-17. [Poluektov MG. Sleep disorders in the practice of a psychiatrist. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2012;4:11-17. (In Russ.)].
12. Голубев В.Л., Башмаков М.Ю. Панические атаки и ночной сон. *Русский медицинский журнал*. 1999;2(1):3-6. [Golubev VL, Bashmakov MYu. Panic attacks and a night's sleep. *Russkij medicinskij zhurnal*. 1999;2(1):3-6. (In Russ.)].
13. Hoge EA, Marques L, Wechsler RS, Lasky AK, Delong HR, Jacoby RJ, Worthington JJ, Pollack MH, Simon NM. The role of anxiety sensitivity in sleep disturbance in panic disorder. *Journal of Anxiety Disorders*. 2011;25:536-538. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.12.008>
14. Wade AG. Antidepressants in Panic disorder. *Intern Clinic Psychopharmacol*. 1999;14(2):13-17.
15. DeVane CL. The place of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder. *Pharmacotherapy*. 1997;17(2):282-292.
16. Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein M. Panic disorder. *Lancet*. 2006;368:1023-1032. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69418-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69418-x)
17. Gladsjo JA, Raraport MH, McKinney R, Auerbach MA, Hahn T, Rabin A, Oliver T, Hazen A, Judd LL. Absence of neuropsychologic deficits in patients receiving long-term treatment with alprazolam-xr for panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:131-138. <https://doi.org/10.1097/00004714-200104000-00003>
18. Sheehan DV. The management of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;14:17-21.
19. Hollifield M, Thompson PM, Ruiz JE, Uhlenhuth EH. Potential effectiveness and safety of olanzapine in refractory panic disorder. *Depress Anxiety*. 2005;21:33-40. <https://doi.org/10.1002/da.20050>
20. Sepede G, De Berardis D, Gambi F, Campanella D, La Rovere R, D'Amico M, Cicconetti A, Penna L, Peca S, Carano A, Mancini E, Salerno RM, Ferro FM. Olanzapine augmentation in treatment-resistant panic disorder: a 12-week, fixed dose, open-label trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:45-49. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000195108.01898.17>
21. Simon NM, Hoge EA, Fischmann D, Worthington JJ, Christian KM, Kinrys G, Pollack MH. An open-label trial of risperidone augmentation for refractory anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:381-385. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0909>
22. Вейн А.М. *Панические атаки*. Руководство для врачей. М.: Наука; 2004. [Wayne AM. *Panicheskie ataki*. Rukovodstvo dlya vrachej. M.: Nauka; 2004. (In Russ.)].

23. Hudson JI, Lipinski JF, Keck PE Jr, Aizley HG, Lukas SE, Rothschild AJ, Waterman CM, Kupfer DJ. Polysomnographic characteristics of young manic patients. Comparison with unipolar depressed patients and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:378-383. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820050042006>
24. Мельников А.Ю., Лаврик С.Ю., Бикбулатова Л.Ф., Рагинене И.Г., Иванова Я.А., Захаров А.В. Эффективность препарата реслип (доксиламин) при острой инсомнии, многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спец. выпуск)*. 2017;117(4):56-59. [Mel'nikov AYu, Lavrik SYu, Bikbulatova LF, Raginene IG, Ivanova YaA, Zakharov AV. Effektivnost' preparata reslip (doksilamin) pri ostroi insomnii, mnogotsentrovoye otkrytoe sravnitel'noe randomizirovannoye issledovaniye. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova (Spets. vypusk)*. 2017;117(4):56-59. (In Russ.)].
25. Schadeck B, Chelly M, Amsellem D, Cohen A, Peraudeau P, Scheck F. Comparative efficacy of doxylamine (15 mg) and zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia. A placebo-controlled study. *Semaine Des Hopitaux*. 1996;72(13-14):428-439.
26. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:469-476. <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0409>
27. Roth T, Zorick F, Wittig R, McLenaghan A., Roehrs T. The doxepin HCl on sleep and depression. *J Clin Psychiatry*. 1982;43:366-368. <https://doi.org/10.1097/00004714-198304000-00019>
28. Olde-Rikkert MC, Rigaud AS. Melatonin in elderly patients with insomnia: a systematic review. *Z Gerontol Geriatr*. 2001;34(6):491-497.
29. Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(5):239-249. <https://doi.org/10.1097/yc.0b013e32832e9b08>
30. Бурчинский С.Г. Мелатонин и его возможности в клинической практике. *Український вісник психоневрології*. 2013;21(1):74:112-117. [Burchinsky SG. Melatonin and its possibilities in clinical practice. *Ukrainky visnik psychoneurologicii*. 2013;21(1):74:112-117. (In Russ.)].
31. McIntyre IM, Judd FK, Burrows GD, Armstrong SM, Norman TR. Plasma concentrations of melatonin in panic disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 1990;147(4):462-464. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(90\)90136-p](https://doi.org/10.1016/0006-3223(90)90136-p)
32. Cardinali DP, Srinivasan V, Brzeczinsky A, Brown GM. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res*. 2012;52:365-375. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.2011.00962.x>
33. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В., Булгакова А.С., Скорняков А.А. Антистрессорные возможности эпифизарного гормона мелатонина в зависимости от экспериментальной модели и выраженности стресса. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2010;2:64-67. [Arushanyan EhB, Bejer EhV, Bulgakova AS, Skornyakov AA. Antistress properties of the epiphyseal hormone melatonin, depending on the experimental model and the severity of stress. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2010;2:64-67. (In Russ.)].
34. Корабельникова Е.А. Психотерапия инсомнии: роль сомнолога и психотерапевта. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия. Сон и его расстройства (спец. выпуск)*. 2014;12:38-44. [Korabelnikova EA. Psychotherapy of insomnia: the role of a somnologist and psychotherapist. Effective pharmacotherapy. *Nevrologiya i psikiatriya. Son i ego rasstrojstva (Spec. vypusk)*. 2014;12:38-44. (In Russ.)].
35. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. *Sleep*. 1999;22(8):1134-1156. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.8.1134>
36. Silber MH. Clinical Practice. Chronic Insomnia. *New England J Med*. 2005;353(8):803-810. <https://doi.org/10.1056/nejmcp043762>

<https://doi.org/10.17116/jnevro201811842107>

Нарушения сна при хронических болевых синдромах

М.В. ТАРДОВ^{1*}, М.Г. ПОЛУЭКТОВ²

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

В обзоре представлены данные относительно коморбидности нарушений сна и болевых синдромов и возможности их взаимного влияния друг на друга, в том числе на основе многолетних проспективных исследований. Детально разобраны особенности изучения динамики болевых синдромов и нарушений сна. Описаны анатомические основы взаимодействия процессов регуляции сна и боли, приведены результаты исследований, отражающих влияние эмоционального фактора на сонно-болевые ассоциации. Подробно рассмотрены немедикаментозные и медикаментозные подходы к лечению с указанием биохимических основ действия лекарственных препаратов. Делается вывод о том, что можно считать доказанными реципрокность отношений болевых синдромов и расстройств сна, улучшение сна на фоне лечения разнообразных болей и снижение уровня болевых переживаний на фоне коррекции расстройств сна, а также профилактическое действие нормализации сна в отношении болевых процессов.

Ключевые слова: сон, расстройства сна, хроническая боль, полисомнография, мелатонин.

Sleep disorders in chronic pain syndromes

M.V. TARDOV, M.G. POLUEKTOV

State-financed Healthcare Institution of Moscow «The Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute», Moscow, Russia; Sechenov First MSMU (Sechenov University), Moscow, Russia

Sleep disorders and pain syndromes are widespread in the general population. This review presents data on comorbidity of these phenomena and possibility of their mutual influence on each other including data based on long-term prospective studies. Studies of pain syndromes and sleep disorders dynamics are analyzed in detail. Anatomical basis of sleep-pain interactions is described, and results of the emotional influence on sleep and pain associations are presented. Non-pharmacological and drug-based approaches to treatment with detailed description of the biochemical basis of their action are considered. The authors conclude that pain syndromes and sleep disorders have reciprocal relations; the improvement of sleep quality helps in various pain syndromes; sleep normalization could play a preventive role with regard to pain.

Keywords: sleep, sleep disorders, chronic pain, polysomnography, melatonin.

Интерес к изучению таких явлений, как сон и боль, не ослабевает: поиск в PubMed по сочетанию этих двух слов дает более 12 000 работ. Причем каждый тезис взаимовлияния этих состояний обеспечен данными исследований, как подтверждающих, так и опровергающих это событие. Актуальность проблемы нарушения сна и боли обусловлена широким распространением обоих явлений, достоверным ухудшением качества жизни, повышением психиатрической и общей заболеваемости, инвалидизацией. Например, в США затраты на каждую из этих проблем достигают 70 млрд долларов в год [1].

Первой работой, продемонстрировавшей наличие связи между состоянием сна и болью, называют труд Е. Liveing [2] о мигрени, опубликованный в

1873 г. Другие важнейшие вехи на пути изучения связи головных болей (ГБ) и нарушений сна — это концепция S. Freud о ГБ во сне, работа M. Gans [3] о лечении мигрени нормализацией сна и открытие J. Dexter и E. Weitzman [4] связи ночных болей со стадиями сна. Существенно изменились взгляды на взаимоотношения сна и боли в последние 10—15 лет.

Разные варианты боли модифицируются во сне различным образом. Однако этим не исчерпываются взаимоотношения двух явлений. Так, приступ мигрени не только купируется во сне, но и может быть вызван недостатком или избытком сна. Хронические боли нарушают сон, а возникновение гипнической ГБ (ГТБ) связано исключительно с состоя-

нием сна. Также оба явления могут развиваться на общей почве системной патологии (анемия, гипоксемия) и быть независимо коморбидны целому ряду обменных расстройств, таких как ожирение, депрессия, сахарный диабет 2-го типа.

Коморбидность нарушений сна и болевых синдромов

Вопросу коморбидности нарушений сна и болевых синдромов посвящено множество популяционных исследований. Частота встречаемости синдрома беспокойных ног при мигрени составляет 17,3% против 5,6% в общей популяции [5], сомнамбулизм наблюдается у 32,8% больных мигренью и 2–7% в популяции [6]. При нарколепсии мигрень отмечается в 2–4 раза чаще, чем в популяции в среднем [7], а при фибромиалгии разнообразны варианты нарушений сна регистрируют в 80% случаев [8].

Интересные данные приводят китайские исследователи [9], обследовавшие в 2015 г. 1100 санитаров: у 56,7% были выявлены инсомнические расстройства, у 34,1% плохой сон сочетался с ГБ. В другом исследовании [10] у работников с первичными формами ГБ, такими как хроническая ежедневная ГБ напряжения (ГБН), мигрень, эпизодическая ГБН нарушения сна встречались достоверно чаще (82, 79 и 59% соответственно), чем в группе без ГБ (47%, $p < 0,05$). Авторами было показано, что сменный график и исходно существующая ГБ представляют собой независимые факторы риска развития инсомнии. Расстройства сна были весьма распространены и при болевых синдромах нижней части спины: в 55% случаев при острой боли и в 76% при хронической.

Обширное популяционное исследование [11], проведенное 12 лет назад, также продемонстрировало высокую (50%) распространенность нарушений сна у пациентов с хронической болью, что оказалось в 3 раза выше, чем в группе без болевых синдромов. В исследовании приняли участие 19 000 человек из 5 стран Европы; анкета включала вопросы о нарушении засыпания, трудностях поддержания сна, раннем пробуждении и неосвежающем сне. Перечисленные расстройства были отмечены при разных видах хронической боли гораздо чаще: 42–45% против 15–16% у лиц без хронических болевых синдромов.

По данным исследования P. Finan, при фибромиалгии распространенность инсомнических нару-

шений была еще выше и достигала почти 90%. При этом хронические боли ассоциировались с нарушением сна в большей степени, чем нарушение сна с болью: при хроническом болевом синдроме расстройства сна регистрировались у 67–88% пациентов; а при инсомнии жалобы на боль предъявляли 50% участников.

Таким образом, боль влияет на процесс сна сильнее, чем нарушение сна на развитие болевого синдрома.

Интересно, что частота сочетания патологии сна и болевых синдромов отличается в разных группах населения. Рассматриваемое сочетание более характерно для лиц старшего возраста [13] и женского пола [14]. Отмечены [15] даже расовые различия, что указывает на генетическую детерминированность сонно-болевой ассоциации: частота сочетания выше у афроамериканцев относительно европейцев.

Перспективные исследования, завершившиеся в последние несколько лет (**см. таблицу**), показали: более высокий риск развития хронической ГБН у лиц с эпизодической ГБН в случае исходной инсомнии [16]; повышенный риск развития ГБН и мигрени у лиц с инсомнией и не имеющих исходно болевых синдромов [17]; высокий риск развития фибромиалгии у женщин с нарушениями сна [18]; достоверный риск возникновения хронических скелетно-мышечных болей при инсомнии [19].

Результаты анкетного исследования [20], завершеного в Швеции 2 года назад и посвященного анализу особенностей болевых синдромов и нарушений сна у 1600 пациентов в течение 5 лет, показали, что пациенты с самым плохим сном в начале исследования имели самый высокий шанс на развитие множественного болевого синдрома (более 3 проблемных зон). Напротив, пациенты с хорошим сном в начале наблюдения имели самый высокий шанс на разрешение множественного болевого синдрома через 5 лет.

Математические модели, прогнозирующие воздействие нарушений сна на боль и обратно на масштабных когортных исследованиях [21–23], включающих пациентов с фибромиалгией, ревматоидным артритом и онкологических больных, выявили более высокий уровень прогностической значимости плохого качества сна в отношении боли, чем прогностической значимости влияния боли на сон.

Двунаправленные отношения ожоговой боли и инсомнии также были продемонстрированы в боль-

Риск развития хронических болевых синдромов при нарушениях сна

Длительность исследования (годы)	Страна	Фоновая патология	Риск развития
12	Дания	Инсомния, ГБН	Хроническая ГБН
11	Норвегия	Инсомния	ГБН, мигрень
11	Норвегия	Инсомния	Фибромиалгия
17	Швеция	Инсомния	Хронические мышечно-скелетные боли

шом когортном исследовании 2008 г. [24]. Было показано, что от уровня боли в остром периоде заболевания линейно зависела степень инсомнии через 2 года. И наоборот — выраженность нарушений сна в начале заболевания определяла уровень боли и скорость репаративных процессов. Аналогичные данные были получены и в других работах, касающихся фибромиалгии и ревматоидного артрита.

Одно из последних исследований [25] по теме взаимоотношений расстройств сна с хроническими болевыми синдромами завершилось в Нидерландах в 2016 г. Оно включало 1700 пациентов, у которых оценивали качество сна и болевые ощущения в течение 3 лет. Выяснилось, что нарушения сна достоверно связаны с головными, скелетно-мышечными и абдоминальными болями так же, как и с хроническим характером боли. В этом же исследовании была зарегистрирована более сильная корреляция качества сна и выраженности болевых ощущений у женщин по сравнению с мужчинами. Выявлены достоверное непрямо влияние расстройств сна на мышечно-скелетную боль за счет утомления и влияние расстройств сна на абдоминальную боль за счет тревоги и депрессии.

Анатомические основы

Большинство авторов сходятся во мнении, что пути регуляции сна и болевой чувствительности в анатомическом смысле пересекаются в гипоталамусе (циркадианном пейсмекере), сером околосредном веществе и ядрах шва, участвующих в обоих процессах. Дисфункция гипоталамических нейронных цепей нарушает как правильное формирование электроэнцефалографических (ЭЭГ) ритмов сна, так и ноцицептивную регуляцию. Предполагают, что нарушение деятельности центров сна в переднем гипоталамусе (вентролатеральная преоптическая область) приводит к нестабильной работе таламической «релейной станции», которая во время сна изменяет активность, переходя в «пачечный» режим, проявляющийся характерным ЭЭГ-паттерном веретен сна [26]. При этом естественная для сна блокада проведения по чувствительным путям оказывается не столь эффективной и порог боли снижается. Говоря о нейрохимии этого взаимодействия, необходимо сказать об особом участии орексина и мелатонина в обоих процессах [27].

Орексиновые нейроны получают иннервацию от лимбической системы, участвуя, таким образом, не только в обеспечении бодрствования, но и в модуляции болевой чувствительности. В эксперименте прямое введение орексина А в гипоталамус мышей оказывало антиноцицептивный эффект, а орексина В — противоположное [28]. Роль мелатонина в регуляции бодрствования известна, также он взаимодействует и с путями ноцицептивной чувствительности [29].

Особенности исследований сна и боли

В исследованиях влияния на сон хронической боли чаще других рассматривают фибромиалгию, ревматоидный артрит, первичные головные и орфациальные боли так же, как и боли при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, при онкопатологии, гастроинтестинальные боли и боли в нижней части спины, скелетно-мышечные и ожоговые боли.

К оценке боли подходят по-разному. Широко используются визуальная аналоговая десятибалльная шкала, анкетирование, дневники боли (количество болевых зон, частота приступов), определение болевых порогов на холод, тепло, давления при разных условиях сна. Для исследования особенностей сна при болевых синдромах применяются традиционные опросники, полисомнография (ПСГ) и различные виды модифицирования сна (варианты депривации сна) и дополнительный сон (дневные короткие эпизоды засыпания).

В обзоре, посвященном проблеме сна при фибромиалгии [30], помимо уменьшения доли медленноволнового сна, описываются так называемые альфа-интрузионные волны — активность в обычном альфа-ритме, накладывающаяся в лобных областях на медленные волны. Такой вариант ЭЭГ во время сна получил название альфа-дельта-сон.

Учитывая общность анатомо-физиологических элементов формирования боли и сна, естественно предположить и связь определенных видов боли с фазами сна. Однако данные в этом отношении противоречивы. Показано, что у одного и того же пациента ГГБ может ассоциироваться как с фазой быстрого сна (ФБС), так и с фазой медленного сна (ФМС); а кластерная боль и пароксизмальная гемикрания — с ФБС [27, 31]. Также была продемонстрирована связь кластерной боли с ФБС, а ГБН с ФМС [32].

Частичная депривация сна оказывается ближе по структуре ко сну, нарушенному за счет болевого фактора. Для достижения ее используются разные схемы лишения сна — как правило, это 4-часовой сон или сон с пробуждениями по 20 мин и 1 ч с суммарным временем сна 4—5 ч. В настоящее время все больше исследований, проводимых в этой области, основаны не на полной депривации, а на парциальной. У здоровых добровольцев при фибромиалгии и ревматоидном артрите частичная депривация сна на следующий день вызывала учащение эпизодов спонтанной боли [33] и гипералгезию [34].

Клиническая практика свидетельствует, что во взаимоотношения сна и боли существенным образом вмешивается фактор эмоционального состояния. Многочисленные исследования подтверждают развитие расстройств депрессивного ряда при хронических заболеваниях, в частности при хронических болях. Моделью такого состояния может слу-

жить фибромиалгия. Показано [35], что при медикаментозном лечении депрессии у пациентов с фибромиалгией не уменьшается влияние нарушений сна на хроническую боль, а позитивный аффект имеет большее влияние на связь нарушений сна и боли, чем негативный.

Само нарушение сна у здоровых лиц может вызывать мышечные боли и напряжение, которые в свою очередь ведут к нарушению аффекта. Важная особенность связана с тем, что диагностика фибромиалгии запаздывает, как правило, на 2–3 года; соответственно боль за это время становится хронической. Вместе с тем было показано [36], что улучшение сна в начале заболевания может предотвратить развитие депрессии и хронизацию болевого синдрома.

Собственное отношение к боли — это самостоятельный фактор, оказывающий влияние на ее восприятие. Так, недавнее исследование [37], включавшее более 200 пациентов с болевой дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, продемонстрировало усиление ассоциации катастрофизации боли и самой боли, а также связанного с болью ограничения функции сустава на фоне нарушений сна.

Влияние на боль через улучшение сна

Переходя к возможностям терапии ассоциированных состояний нарушений сна и болевых синдромов, прежде всего стоит коснуться влияния дополнительного сна на пороги болевой чувствительности. В исследовании на здоровых добровольцах [38] французским ученым удалось зарегистрировать снижение болевого порога на тепло и повышение болевого порога на давление в разных зонах на следующий день после ночи с двухчасовым сном. Однако после двух периодов дремоты по 30 мин эти пороги восстанавливались до исходного уровня.

Когнитивно-поведенческая терапия считается основным методом лечения хронической инсомнии. Она снижает степень выраженности нарушений сна, в том числе вызванных хроническими болевыми процессами, но не сказывается существенно на самой боли. В университете Марбурга была проведена работа [39], в ходе которой 19 пациентов с большим депрессивным эпизодом получали когнитивно-поведенческую терапию в течение 3 нед. Кроме того, 9 больным в процессе наблюдения было организовано 6 сеансов депривации сна. После депривационной ночи у них улучшалось настроение, достоверно снижались болевые пороги на холод и тепло, возрастали количество болевых зон и интенсивность испытываемых болевых ощущений. Эффект депривации сна при депрессивном расстройстве известен давно, именно им можно объяснить полученные положительные эффекты в отношении боли.

Фибромиалгия и в этом отношении отличается от прочих хронических болевых синдромов — психотерапия при ней также не улучшает качества сна. ГАМКергические препараты зопиклон и золпидем при фибромиалгии улучшают сон, но это не сказывается на болевом компоненте заболевания. В то же время amitriptilin, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и кветиапин при этом расстройстве улучшают качество сна и снижают интенсивность алгического синдрома [40]. Кветиапин предлагался как отдельное средство лечения хронической инсомнии. Опубликованы результаты рандомизированного исследования [41], в котором был получен положительный эффект препарата на показатели сна при этом расстройстве. Габапентин и прегабалин являются производными ГАМК и применяются в качестве противозипелитических и анальгетических препаратов. Их действие связывают с влиянием на альфа-2-дельта-субъединицу потенциалзависимых кальциевых каналов типа N, выражающееся в уменьшении высвобождения глутамата и норадреналина. Нарушения сна не являются показанием к назначению этих средств, однако продемонстрирован эффект габапентина в контролируемом исследовании при вторичной инсомнии на фоне алкогольной зависимости [42].

Показано [43], что прием антигистаминных препаратов может оказывать влияние на мигрень непрямым образом, улучшая сон. Также была продемонстрирована [44] эффективность препаратов мелатонина в отношении мигрени, кластерной боли и ГГБ. Серотонин принимает участие в регуляции цикла сон—бодрствование и в системе контроля боли, поэтому предполагается, что недостаток серотонинергической медиации способствует как снижению болевого порога, так и нарушению механизмов сна.

Показательны данные крупного исследования [45] влияния гигиены сна на частоту мигренозных приступов. В работе приняли участие 70 детей дошкольного и школьного возраста с частыми (более 3 в неделю) приступами мигрени. Полугодовые наблюдения показали трехкратное снижение частоты и длительности приступов при сохранности степени их тяжести в случае соблюдения гигиены сна.

В отношении взаимного влияния сна и боли представляет огромный интерес такая соннозависимая форма алгического синдрома, как ГГБ. Она определяется в Международной классификации головной боли 3-го пересмотра как часто повторяющиеся приступы ГБ, которые возникают исключительно во время сна, вызывают пробуждение и длятся до 4 ч без признаков и связи с другой патологией. Описано около 250 случаев этого заболевания, чаще им страдают женщины после 50 лет, у $\frac{1}{3}$ пациенток в прошлом отмечалась мигрень. Боль во время при-

ступа обычно умеренная, может сопровождаться фото- и фонофобией, тошнотой.

Воксельная морфометрия при обследовании [46] 14 пациентов с ГГБ также, как и при других хронических болевых синдромах, показала уменьшение объема серого вещества в зонах коры, участвующих в восприятии боли, — поясной извилине, лобной доле, нижней височной извилине. Объем серого вещества оказался также уменьшен в заднем гипоталамусе, имеющем отношение к регуляции суточных ритмов.

Контролируемые исследования лечения ГГБ не проводились в связи с малым количеством диагностированных случаев. Терапия приступа не рекомендуется, так как речь идет обычно о 2–3 ч умеренной боли. Предпочтительнее профилактическое лечение: рекомендации европейской рабочей группы 2011 г. [46, 47] включают прием кофеина перед сном, лития карбоната 300–600 мг/сут, индометацина 100–150 мг/сут или флунаризина 10 мг/сут.

Сочетание с данными воксельной морфометрии о снижении плотности серого вещества в таламусе при гипнической боли делает очень заманчивым вывод о связи ГГБ с ФБС, хотя в дальнейшем в ряде работ наличие этой связи было подтверждено, а в ряде других опровергнуто [48].

Заключение

Расстройства сна имеют высокую коморбидность с хроническими болевыми синдромами, что, по-видимому, обусловлено общностью механизмов патогенеза этих состояний. Этим могут объясняться двусторонне направленные изменения, наблюдающиеся при коррекции одного из состояний, — облегчение болевого синдрома сопровождается улучшением сна и, наоборот, улучшение сна приводит к уменьшению хронической боли. Соответственно, наилучшего лечебного эффекта в отношении боли и расстройств сна можно было бы добиться, если воздействовать на этот общий фактор патогенеза (он пока неизвестен) или же путем применения методов, направленных одновременно на обе патологии. Кандидатами на роль целевых воздействий являются так называемая гибридная когнитивно-поведенческая терапия и такие психотропные препараты, как кветиапин и прегабалин, однако доказательная база для их широкого применения пока недостаточна.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Medicine Reviews*. 2004;8:119-132. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(03\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)00044-3)
- Livinge E. *On megrim, sick-headache and some allied disorders: a contribution to the pathology of nerve-storms*. London: J. and A. Churchill; 1873.
- Gans M. Treating migraine by «sleep-rationing». *J Nerv Ment Dis*. 1951;113(5):405-429.
- Dexter JD, Weitzman ED. The relationship of nocturnal headaches to sleep headaches to sleep stage patterns. *Neurology*. 1970;20:413-519.
- Dara G, Jamieson. Comorbidity of migraine and restless legs syndrome: A case-control study. *Cephalalgia*. 2007;27:1255-1260.
- Casez O, Dananhet Y, Besson G. Migraine and somnambulism. *Neurology*. 2005;65:1334-1335. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000180937.20774.20>
- Dahmen N, Kasten M, Wiczorek S, Gencik M, Epplen JT, Ullrich B. Increased frequency of migraine in narcoleptic patients: a confirmatory study. *Cephalalgia*. 2003;23:14-19. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00343.x>
- Bonora M, Wieckowski MR, Chinopoulos C, Kepp O, Kroemer G, Galluzzi L, Pinton P. Molecular mechanisms of cell death: central implication of ATP synthase in mitochondrial permeability transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;19(12):1608. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.56>
- Wang Y, Xie J, Yang F, Wu S, Wang H, Zhang X, Liu H, Deng X, Xie W, Yu S. Comorbidity of poor sleep and primary headaches among nursing staff in north China. *The Journal of Headache and Pain*. 2015;16:88. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0571-z>
- Axén I. Pain-related Sleep Disturbance: A Prospective Study With Repeated Measures. *Clin J Pain*. 2016;32(3):254-259. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000249>
- Ohayon MM. Relationship between chronic painful physical condition and insomnia. *J Psychiatr Res*. 2005;39(2):151-159. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.07.001>
- Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. 2013;14(12):1539-1552. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.08.007>
- Picavet HS, Hazes JM. Prevalence of self-reported musculoskeletal diseases is high. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:644-650.
- Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception — part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain*. 2012;153(3):619-635. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.11.026>
- Picavet HS, Hazes JM. Prevalence of self-reported musculoskeletal diseases is high. *Behav Sleep Med*. 2011;10:54-69.
- Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol*. 2005;20:243-249.
- Odegård SS, Sand T, Engström M, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. The long-term effect of insomnia on primary headaches: a prospective population-based cohort study (HUNT-2 and HUNT-3). *Headache*. 2011;51(4):570-580. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01859.x>
- Mork PJ, Nilsen TI. Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):281-284. <https://doi.org/10.1002/art.33346>
- Hällstam A, Löfgren M, Benson L, Svensén C, Stålnacke BM. Assessment and treatment at a pain clinic: A one-year follow-up of patients with chronic pain. *Scand J Pain*. 2017;17:233-242. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.08.004>
- Aili K, Nyman T, Svartengren M, Hillert L. Sleep as a predictive factor for the onset and resolution of multi-site pain: a 5-year prospective study. *Eur J Pain*. 2015;19(3):341-349. <https://doi.org/10.1002/ejp.552>
- Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum*. 2008;59(7):961-967. <https://doi.org/10.1002/art.23828>

22. Bromberg MH, Gil KM, Schanberg LE. Daily sleep quality and mood as predictors of pain in children with juvenile polyarticular arthritis. *Health Psychol.* 2012;31(2):202-209. <https://doi.org/10.1037/a0025075>
23. Stepanski EJ, Walker MS, Schwartzberg LS, Blakely LJ, Ong JC, Houts AC. The relation of trouble sleeping, depressed mood, pain, and fatigue in patients with cancer. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(2):132-136.
24. Stepanski EJ, Walker MS, Schwartzberg LS, Blakely LJ, Ong JC, Houts AC. The relation of trouble sleeping, depressed mood, pain, and fatigue in patients with cancer. *Pain.* 2008;138:497.
25. Bonvanie IJ, Oldehinkel AJ, Rosmalen JG, Janssens KA. Sleep problems and pain: a longitudinal cohort study in emerging adults. *Pain.* 2016;157(4):957-963. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000466>
26. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science.* 1993;262(5134):679-685.
27. Holle D, Naegel S, Obermann M. Pathophysiology of hypnic headache. *Cephalalgia.* 2014;34(10):806-812. <https://doi.org/10.1177/0333102414535996>
28. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell.* 1998;92(5):696.
29. Leone M, Lucini V, D'Amico D, Moschiano F, Maltempo C, Fraschini F, Bussone G. Twenty-four-hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache. *Cephalalgia.* 1995;15(3):224-249. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.015003224.x>
30. Bjurstrom MF, Irwin MR. Polysomnographic characteristics in nonmalignant chronic pain populations: A review of controlled studies. *Sleep Med Rev.* 2016;26:74-86. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.03.004>
31. Singh NN, Sahota P. Sleep-related headache and its management. *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15(6):704-722. <https://doi.org/10.1007/s11940-013-0258-1>
32. Jennum P, Jensen R. Sleep and headache. *Sleep Med Rev.* 2002;6(6):471-479.
33. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev.* 2004;8(2):119-132. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(03\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)00044-3)
34. Schey R, Dickman R, Parthasarathy S, Quan SF, Wendel C, Merchant J, Powers J, Han B, van Handel D, Fass R. Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2007;133(6):1787-1795. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.09.039>
35. Chung KF, Tso KC. Relationship between insomnia and pain in major depressive disorder: A sleep diary and actigraphy study. *Sleep Med.* 2010;11(8):752-758. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.09.005>
36. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med.* 1976;38(1):35-44.
37. Buenaver LF, Quartana PJ, Grace EG, Sarlani E, Simango M, Edwards RR, Haythornthwaite JA, Smith MT. Evidence for indirect effects of pain catastrophizing on clinical pain among myofascial temporomandibular disorder participants: the mediating role of sleep disturbance. *Pain.* 2012;153(6):1159-1166. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.01.023>
38. Faraut B, Léger D, Medkour T, Dubois A, Bayon V, Chennaoui M, Perrot S. Napping reverses increased pain sensitivity due to sleep restriction. *PLoS One.* 2015;10(2):0117425. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117425>
39. Kundermann B, Hemmeter-Spernal J, Huber MT, Krieg JC, Lautenbacher S. Effects of total sleep deprivation in major depression: overnight improvement of mood is accompanied by increased pain sensitivity and augmented pain complaints. *Psychosom Med.* 2008;70(1):92-101.
40. Roehrs TA. Workshop Participants. Does effective management of sleep disorders improve pain symptoms? *Drugs.* 2009;69(suppl 2):5-11. <https://doi.org/10.2165/11531260-000000000-00000>
41. Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S, Kiewyoo J. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai.* 2010;93(6):729-734.
42. Brower KJ, Myra Kim H, Strobbe S, Karam-Hage MA, Consens F, Zucker RA. A randomized double-blind pilot trial of gabapentin versus placebo to treat alcohol dependence and comorbid insomnia. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(8):1429-1438.
43. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep.* 2009;61(3):383-410.
44. Nesbitt AD, Leschziner GD, Peatfield RC. Headache, drugs and sleep. *Cephalalgia.* 2014;34(10):756-766. <https://doi.org/10.1177/0333102414542662>
45. Eidlitz-Markus T, Haimi-Cohen Y, Steier D, Zeharia A. Effectiveness of nonpharmacologic treatment for migraine in young children. *Headache.* 2010;50(2):219-223. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01534.x>
46. Holle D, Naegel S, Obermann M. Pathophysiology of hypnic headache. *Cephalalgia.* 2014;34(10):806-812. <https://doi.org/10.1177/0333102414535996>
47. Holle D, Obermann M. Hypnic headache and caffeine. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(9):1125-1132. <https://doi.org/10.1586/ern.12.100>
48. Evers S, Goadsby P, Jensen R, May A, Pascual J, Sixt G. Treatment of miscellaneous idiopathic headache disorders (group 4 of the IHS classification) — Report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology.* 2011;18:803-812.

<https://doi.org/10.17116/jnevro201811842113>

Сон и его нарушения при хронической обструктивной болезни легких

А.Д. ПАЛЬМАН

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Физиология дыхания во время сна предрасполагает к возникновению или усугублению нарушений дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), даже если респираторная функция в бодрствовании у них остается относительно нормальной. Врачи, наблюдающие пациента только в течение дня, в некоторых случаях могут недооценивать эту проблему. Респираторная патология нередко становится причиной инсомнии, что еще больше усугубляет нарушение качества жизни больных. Длительная малопоточная оксигенотерапия и неинвазивная вспомогательная вентиляция улучшают газообмен во время сна, но часто не устраняют нарушений сна. Во многих случаях таким пациентам требуется терапия снотворными препаратами. Наиболее часто при инсомнии назначают бензодиазепины. Они весьма эффективны, но у пациентов с ХОБЛ могут приводить к угнетению дыхания и дыхательной недостаточности. Z-препараты сравнимы по эффективности с классическими бензодиазепинами, но гораздо более безопасны и редко ухудшают параметры дыхания. Мелатонин и агонисты рецепторов мелатонина, антигистаминные препараты, антидепрессанты и нейролептики могут оказаться эффективными у некоторых пациентов с нарушениями сна, но их назначение пациентам с ХОБЛ ограничено недостатком данных об их безопасности при респираторной патологии. Антагонист рецепторов орексина суворексант является новым снотворным препаратом с потенциально большими перспективами его применения у пациентов с ХОБЛ. Он значительно улучшает сон, но при этом не угнетает дыхание и в минимальной степени сказывается на когнитивных функциях пациентов в бодрствовании.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, инсомния, снотворные препараты, антагонист рецепторов орексина суворексант.

Sleep and its' disturbanses in chronic obstructive pulmonary disease

A.D. PALMAN

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Physiology of breathing during sleep predisposes to the development or worsening of the respiratory disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) even if waking respiratory function remains relatively normal. Physicians, who assess patient's state only during the day, in some cases can underestimate this problem. Respiratory abnormalities can provoke insomnia, which additionally affects patient's quality of life. Supplemental oxygen and pressure support ventilation improve blood gases during sleep, but in many cases, insomnia persists. In many cases, such patients need the treatment with hypnotics. Widely used drugs in insomnia are benzodiazepines. They are rather effective but can cause respiratory depression and respiratory failure in patients with COPD. Z-hypnotics are comparable to classical benzodiazepines but much more safe and rarely worsen respiratory parameters. Melatonin and melatonin receptor agonists, antihistamines, antidepressants and neuroleptics can be effective in some patients with insomnia, but insufficient data about their safety in case of respiratory pathology restrict the use of these drugs in patients with COPD. The orexin receptor antagonist suvorexant is a novel hypnotic with the potential benefits for patients with COPD because it strongly improves sleep but does not depress respiration and has a minimal negative impact on daytime cognitive function.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), insomnia, hypnotics, orexin receptor antagonist suvorexant.

Нарушения сна, как и нарушения дыхания, связанные со сном, являются распространенной и зачастую недооцененной проблемой у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) — они встречаются у таких больных в 3 раза чаще, чем в общей популяции [1]. Оценивая состояние бодрствующего пациента с ХОБЛ, практические врачи нередко забывают, что патофизиология этого

заболевания существенно изменяется после засыпания, а процессы, происходящие во время сна, в значительной степени модифицируют дневные симптомы болезни [2].

Так, по данным D. Price и соавт. [3], ночная симптоматика наблюдается у 78% больных ХОБЛ. При этом, согласно S. Rennard и соавт. [4], около 40% пациентов предъявляют жалобы инсомнического ха-

рактера. Для них характерны длительное время засыпания, частые ночные пробуждения и кошмарные сновидения, а также последующие слабость, разбитость и дневная сонливость. Таким образом, нарушения сна могут вносить существенный вклад в формирование свойственной пациентам с ХОБЛ астенической симптоматики и значительно ухудшать качество жизни таких больных [5]. Более того, есть основания полагать, что плохое качество сна независимо обуславливает повышенный риск обострений и более высокую смертность у пациентов с ХОБЛ [6].

Однако не только субъективная оценка, но и результаты объективного исследования свидетельствуют о плохом качестве сна у пациентов с ХОБЛ. Согласно полисомнографическим исследованиям, у них удлинено время засыпания, в большей степени представлены 1-я и 2-я стадии сна, укорочены дельта-сон и продолжительность REM-сна, наблюдаются частые переходы между стадиями сна и микропробуждения головного мозга. В результате эффективность сна оказывается низкой и составляет у большей части таких пациентов порядка 50—70% [4, 5].

Хотя выраженность инсомнии в первую очередь зависит от степени тяжести ХОБЛ [7] и сопутствующих респираторных симптомов [8], природа нарушений сна у этих больных, по всей видимости, многофакторна и является не только прямым следствием самого заболевания, но и характерных для таких пациентов тревожности и депрессии, а также, возможно, результатом побочных эффектов некоторых назначаемых им лекарственных препаратов [9, 10].

Физиология дыхания во время сна и бодрствования существенно отличается. Одними из ключевых моментов являются утрата волевого контроля и переход на полностью автономную регуляцию процессов газообмена. При этом во время сна ухудшаются показатели бронхиальной проходимости, понижается вентиляционная чувствительность к гипоксии и гиперкапнии, развивается гипотония межреберных мышц и вспомогательной дыхательной мускулатуры, понижается активность мышц, ответственных за проходимость верхних дыхательных путей, что в итоге ведет к уменьшению легочной вентиляции. Рецепторный контроль и механика дыхания оказываются в наибольшей степени подавленными в REM-сне [11]. Таким образом, физиология дыхания во время сна сама по себе предрасполагает к возникновению дыхательной недостаточности у потенциально склонных к этому лиц.

Возникновение или нарастание гипоксемии во время сна у пациентов с ХОБЛ описано многими исследователями и является одним из характерных признаков этого заболевания [12], причем ночная гипоксемия бывает даже более выраженной, чем при физических нагрузках в состоянии бодрствования

[13]. При этом насыщение артериальной крови кислородом в покое в дневные часы у тех же больных может оставаться относительно удовлетворительным [14].

Ведущая роль в возникновении дыхательной недостаточности, ассоциированной со сном, у больных ХОБЛ принадлежит уменьшению легочной вентиляции и является логичным отражением естественных особенностей регуляции дыхания на фоне сократившегося в результате болезни дыхательного резерва. После засыпания гиповентиляция прогрессирует и достигает своего максимума в REM-сне, во время которого насыщение артериальной крови кислородом может оказаться угрожающе низким. Еще одной причиной ночной гипоксемии при ХОБЛ является вентиляционно-перфузионное несоответствие, когда сохраняющийся в области плохо вентилируемых зон легочный кровоток ведет к еще большему снижению артериальной оксигенации [15].

В ряде работ показано улучшение качества сна у пациентов с ХОБЛ после назначения им дополнительного кислорода для коррекции гипоксемии в ночные часы [16]. Оксигенотерапия укорачивает время засыпания, улучшает структуру сна и сокращает число микропробуждений [17]. Кроме того, коррекция дыхательной недостаточности уменьшает свойственные этим пациентам симптомы тревоги и депрессии [18], что опосредованно может положительно сказаться на качестве сна.

Впрочем, некоторые исследователи [7, 19], напротив, не находят существенных улучшений качества сна у пациентов с ХОБЛ на фоне назначаемой им кислородной поддержки и приходят к заключению, что степень ночной гипоксемии не является ведущей и единственной причиной инсомнии у таких больных.

Противоречия во взглядах на то, улучшает ли длительная малопоточная кислородотерапия сон у больных ХОБЛ, могут объясняться различиями в дизайне проведенных исследований и определенными методологическими погрешностями. Так, например, многие исследователи [20, 21] основное внимание уделяют нарушениям ночной оксигенации как более просто регистрируемому физиологическому параметру, игнорируя тот факт, что гиперкапния может вносить самостоятельный вклад в возникновение нарушений сна. Если принимать во внимание не только ночную гипоксемию, но и гиперкапнию, то это могло бы стать объяснением факта, что пациенты с ХОБЛ при одинаковой степени десатурации спят по-разному, а назначение им кислорода не всегда приводит к адекватному улучшению качества сна [7].

Устранить гиповентиляцию и сопутствующую ей гиперкапнию позволяет неинвазивная вспомогательная вентиляция легких [22, 23]. Однако резуль-

таты исследований, посвященных влиянию ночной респираторной поддержки на сон пациентов со стабильной ХОБЛ, достаточно противоречивы. В то время как одни авторы констатируют улучшение сна на фоне ночной неинвазивной вентиляции у пациентов с гиперкапнической ХОБЛ [24, 25], другие не увидели изменений в качестве сна наблюдавшихся ими больных [26] или вообще пришли к заключению, что при проведении ночной респираторной поддержки сон ухудшается [27].

На самом деле кажущаяся противоречивость результатов исследований, посвященных влиянию неинвазивной вентиляции легких на качество сна, объяснима. С одной стороны, коррекция нарушенного газообмена на фоне респираторной поддержки способствует наступлению и поддержанию сна. С другой стороны, дискомфорт от ощущения маски на лице, утечки воздуха или недостаточное его увлажнение, а также возможная асинхронность дыхания пациента с работой вентилятора могут ухудшать переносимость лечения и нарушать сон.

Таким образом, анализ данных литературы позволяет сделать вывод, что коррекция дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ не всегда нормализует качество сна у этих больных. Хронический характер заболевания и значительное влияние инсомнии на качество жизни пациентов с ХОБЛ делает актуальным вопрос об эффективности и безопасности применения снотворных препаратов у этой категории больных.

До настоящего времени агонисты бензодиазепиновых рецепторов остаются лекарственными средствами, наиболее часто назначаемыми для коррекции нарушений сна. В итоге многими пациентами эти препараты применяются длительно и на регулярной основе [28]. Обладая анксиолитическим, седативным и снотворным действием, они укорачивают время засыпания, увеличивают продолжительность сна и снижают количество ночных пробуждений. Однако классические производные бензодиазепамина могут вызывать угнетение дыхания, усугубляя тем самым гиповентиляцию и дыхательную недостаточность, ассоциированную со сном [29]. Это происходит как за счет влияния на центральные механизмы регуляции дыхания, что ведет к уменьшению рецепторной чувствительности к CO_2 [30], так и в результате прямого расслабляющего действия этих препаратов на дыхательную мускулатуру [31]. В исследовании S. Chen и соавт. [32] показано, что регулярный прием классических бензодиазепиновых препаратов в 1,5–2 раза увеличивает риск развития дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ. Кроме того, бензодиазепиновые транквилизаторы могут отрицательно влиять на когнитивные функции в состоянии бодрствования [29], которые и без того нередко оказываются нарушенными у таких больных. Таким образом, реко-

мендуется избегать назначения этих препаратов у пациентов с тяжелой ХОБЛ [33].

Небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов, или Z-препараты, более селективны, оказывают преимущественно снотворное действие и вызывают меньшее число побочных эффектов. Показано, что назначение Z-гипнотиков больным ХОБЛ безопаснее по сравнению с классическими производными бензодиазепамина [34], прием Z-препаратов обычно не вызывает угнетения дыхания во время сна [35, 36] и не сопровождается возрастанием риска развития дыхательной недостаточности [32]. Кроме того, Z-препараты по сравнению с бензодиазепинами в меньшей степени вызывают привыкание, зависимость, рикошетную инсомнию при отмене, а также ухудшение памяти и внимания в бодрствовании [37]. И хотя в литературе встречаются единичные упоминания о том, что терапия Z-гипнотиками также потенциально может сопровождаться угнетением дыхания [38, 39], их применение для коррекции нарушений сна у пациентов с ХОБЛ представляется более оправданным, чем применение агонистов бензодиазепиновых рецепторов. При этом следует отметить, что Z-гипнотики противопоказаны пациентам с тяжелой дыхательной недостаточностью.

Эффективность и безопасность препаратов мелатонина, блокаторов гистаминовых рецепторов, антидепрессантов и нейролептиков, которые также иногда применяются при нарушениях сна, у пациентов с ХОБЛ недостаточно исследованы.

В ряде работ показана способность мелатонина [40, 41] и агонистов мелатониновых рецепторов [42] положительно влиять на качество сна у пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести, при этом не ухудшая показатели газообмена. Однако небольшое число проведенных исследований не позволяет широко рекомендовать эти препараты для коррекции нарушений сна у пациентов с клинически значимой респираторной патологией.

Положительный эффект блокаторов гистаминовых H_1 -рецепторов на сон и их эффективность при инсомнии подтверждены рядом клинических исследований [43, 44], но их безопасность у пациентов с ХОБЛ не изучалась.

Несмотря на то что нарушения сна не являются прямым показанием к назначению антидепрессантов или нейролептиков, препараты этих групп нередко используются при лечении инсомнических расстройств. Эффективность только части из них подтверждена клиническими исследованиями [45, 46], другие же назначаются врачами «вне показаний», на основании клинического опыта. Однако остается не вполне ясным, насколько безопасно применение большей части этих лекарственных средств у пациентов с ХОБЛ.

Существует лишь несколько работ, посвященных эффектам трициклических антидепрессантов у

пациентов с ХОБЛ. При этом данные, приводимые авторами, весьма противоречивы. В то время как в исследованиях С. Lin [47] и F. Series и соавт. [48], включавших небольшие группы пациентов с ХОБЛ, было показано улучшение оксигенации во время сна на фоне терапии протриптилином, Н. Greenberg и соавт. [49] описали случай, когда назначение нортриптилина пациентке привело к нарастанию признаков дыхательной недостаточности. Возможно, это было связано с тем, что протриптилин не обладает седативным действием и практически не влияет на качество сна, а улучшение респираторной функции при его приеме связано с сокращением длительности фазы быстрого сна, во время которой обычно наблюдаются наиболее выраженные нарушения газообмена, в то время как у нортриптилина присутствует седативный эффект.

Потенциальным решением проблемы медикаментозного лечения инсомнии у пациентов с ХОБЛ может стать антагонист рецепторов орексина — препарат суворексант. Это представитель нового класса снотворных препаратов, который обратимо блокирует активность отвечающего за поддержание бодрствования нейромедиатора орексина, в результате чего индуцируется сон [50, 51].

В настоящее время опубликовано по крайней мере четыре крупных систематических обзора и метаанализа, которые основываются на результатах рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности суворексанта при лечении инсомнии [52—55]. Результаты этих работ показывают, что препарат ускоряет засыпание, уменьшает число ночных пробуждений, удлиняет общее время сна и улучшает его эффективность. На фоне приема суворексанта некоторые пациенты могут отмечать дневную сонливость, чувство разбитости и головные боли. Однако эти побочные эффекты сравнительно редки и чаще возникают при назначении больших доз препарата, в то время как для достижения клинического эффекта нередко хватает приема суворексанта в минимальной рекомендуемой дозировке [56]. Синдром отмены и рикошетная инсомния при прекращении приема суворексанта нехарактерны [57].

Влияние суворексанта на систему дыхания оценивалось в двух исследованиях. N. Uemura и соавт.

[58] изучали, как прием суворексанта сказывается на сатурации кислорода у здоровых. Авторами было показано, что назначение даже больших доз препарата не ухудшает насыщение крови кислородом во время сна. Н. Sun и соавт. [59] также наблюдали влияние суворексанта на сатурацию кислорода во время сна у пациентов с легкой и среднетяжелой ХОБЛ. В результате не было выявлено значимого влияния препарата на оксигенацию во время сна по сравнению с плацебо. Оценка насыщения крови углекислым газом во время сна не была предусмотрена дизайном исследования, но с учетом минимальных колебаний SpO₂ существенное нарастание концентрации углекислого газа в крови у этих пациентов также представляется авторам исследования маловероятным. Однако остается не ясным, как отреагируют на прием суворексанта пациенты с тяжелой ХОБЛ.

Оптимальное лечение инсомнии у пациентов с ХОБЛ предполагает улучшение качества сна и минимизацию риска побочных эффектов без усугубления при этом тяжести имеющейся респираторной патологии. Необходимо всецело оценить роль различных факторов, провоцирующих нарушения сна, и при необходимости начать лечение с терапии, направленной на контроль симптомов ХОБЛ и сопутствующей дыхательной недостаточности. Однако кислородной или вентиляционной поддержки зачастую может оказаться недостаточно, даже если удалось добиться нормализации параметров газообмена. В этом случае актуальным становится вопрос о назначении таким пациентам снотворных препаратов. До недавнего времени препаратами выбора в подобной ситуации считались небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов — Z-гипнотики. Несмотря на то что накопленный на сегодняшний день клинический опыт по применению нового класса снотворных препаратов — антагонистов орексиновых рецепторов — все еще относительно невелик, имеющиеся научные данные показывают, что суворексант также удовлетворяет требованиям к эффективности и безопасности у пациентов с ХОБЛ и потенциально может составить конкуренцию снотворным препаратам Z-группы.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Budhiraja R, Parthasarathy S, Budhiraja P, Habib MP, Wendel C, Quan SF. Insomnia in patients with COPD. *Sleep*. 2012;35(3):369-375. <https://doi.org/10.5665/sleep.1698>
2. Marin JM, Carrizo SJ. *Overlap syndromes of sleep and breathing disorders*. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (eds.) *Principles and practice of sleep medicine*. 6-th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
3. Price D, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:595-603. <https://doi.org/10.2147/copd.s48570>
4. Rennard S, Decramer M, Calverley PMA, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, Vestbo J. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects'

- perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J*. 2002;20(4):799-805. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.03242002>
5. Breslin E, Van der Schans C, Breubink S, Meek P, Mercer K, Volz W, Louie S. Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. *Chest*. 1998;114(4):958-964. <https://doi.org/10.1378/chest.114.4.958>
 6. Omachi TA, Blanc PD, Claman DM, Chen H, Yelin EH, Julian L, Katz PP. Disturbed sleep among COPD patients is longitudinally associated with mortality and adverse COPD outcomes. *Sleep Med*. 2012;13(5):476-483. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.12.007>
 7. Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M. Sleep, arousals and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(3):429-433. <https://doi.org/10.1164/arrd.1982.126.3.429>
 8. Klink ME, Dodge R, Quan SF. The relation of sleep complaints to respiratory symptoms in a general population. *Chest*. 1994;105(1):151-154. <https://doi.org/10.1378/chest.105.1.151>
 9. Agusti A, Hedner J, Marin JM, Barbe F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev*. 2011;20(121):183-194. <https://doi.org/10.1183/09059180.00004311>
 10. McSharry DG, Ryan S, Calverley P, Edwards JC, McNicholas WT. Sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2012;17(7):1119-1124. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02217.x>
 11. Newton K, Malik V, Lee-Chiong T. Sleep and breathing. *Clin Chest Med*. 2014;35(3):451-456. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.06.001>
 12. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: Prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax*. 2009;64(2):133-138. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.088930>
 13. Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. *Chest*. 1996;109(2):387-394. <https://doi.org/10.1378/chest.109.2.387>
 14. Mohsenin V, Guffanti EE, Hilbert J, Ferranti R. Daytime oxygen saturation does not predict nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75(3):285-289. [https://doi.org/10.1016/0003-9993\(94\)90030-2](https://doi.org/10.1016/0003-9993(94)90030-2)
 15. McNicholas WT, Verbraecken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):365-375. <https://doi.org/10.1183/09059180.00003213>
 16. Goldstein RS, Ramcharan V, Bowes G, McNicholas WT, Bradley D, Philipson EA. Effect of supplemental nocturnal oxygen on gas exchange in patients with severe obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1984;310(7):425-429. <https://doi.org/10.1056/nejm198402163100704>
 17. Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1986;41(11):846-854. <https://doi.org/10.1136/thx.41.11.846>
 18. Borak J, Sliwinski P, Tobiasz M, Gorecka D, Zielinski J. Psychological status of COPD patients before and after one year of long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1996;51(1):7-11.
 19. McKeon JL, Murree-Allen K, Saunders NA. Supplemental oxygen and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1989;44(3):184-188. <https://doi.org/10.1136/thx.44.3.184>
 20. Stege G, Vos PJ, van den Elshout FJ, Dekhuijzen RPN, van de Ven MJ, Heijdra YF. Sleep, hypotonic and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2008;102(6):801-814. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.12.026>
 21. Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(3):259-270. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4540>
 22. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, Karg O, Laier-Groeneveld G, Nava S, Schönhofer B, Schucher B, Wegscheider K, Criée CP, Welte T. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):698-705. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70153-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70153-5)
 23. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, Bladder G, Zijnen M, Asin J, Cobben NA, Vonk JM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomized, controlled, parallel-group study. *Thorax*. 2014;69(9):826-834. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205126>
 24. Krachman SL, Quaranta AJ, Berger TJ, Criner GJ. Effects of noninvasive positive pressure ventilation on gas exchange and sleep in COPD patients. *Chest*. 1997;112(3):623-628. <https://doi.org/10.1378/chest.112.3.623>
 25. Jones MD, Paul EA, Jones PW. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):538-544. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.2.763704>
 26. Gay PC, Hubmayr RD, Stroetz RW. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 1996;71(6):533-542. <https://doi.org/10.4065/71.6.533>
 27. Lin CC. Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2Pt.1):353-358. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756806>
 28. Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):295-301. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04418.x>
 29. Roth T. Hypnotic use for insomnia management in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med*. 2009;10(1):19-25. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.06.005>
 30. Beaupre A, Soucy R, Phillips R, Bourgooin J. Respiratory center output following zopiclone or diazepam administration in patients with pulmonary disease. *Respiration*. 1988;54(4):235-240. <https://doi.org/10.1159/000195530>
 31. Jolly E, Aguirre L, Jorge E, Luna C. Acute effect of lorazepam on respiratory muscles in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicina*. 1996;56(5Pt.1):472-478.
 32. Chen SJ, Yeh CM, Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Chen TJ, Chou P, Wang FD. The Use of Benzodiazepine Receptor Agonists and Risk of Respiratory Failure in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *Sleep*. 2015;38(7):1045-1050. <https://doi.org/10.5665/sleep.4808>
 33. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, Calverley PMA, Chavannes N, Dillard T, Fahy B, Fein A, Heffner J, Lareau S, Meek P, Martinez F, McNicholas W, Muris J, Austegard E, Pauwels R, Rennard S, Rossi A, Siafakas N, Tiej B, Vestbo J, Wouters E, ZuWallack R. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-946. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>
 34. Murciano D, Aubier M, Palacios S, Pariente R. Comparison of zolpidem, triazolam and flunitrazepam effects on arterial blood gases and control of breathing in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1990;97(3):51-52. https://doi.org/10.1378/chest.97.3_Supplement.51S
 35. Girault C, Muir JF, Mihaltan F, Borderies P, De La Glaiclas B, Verdure A, Samson-Dollfus D. Effects of repeated administration of zolpidem on sleep, diurnal and nocturnal respiratory function, vigilance and physical performance in patients with COPD. *Chest*. 1996;110(5):1203-1211. <https://doi.org/10.1378/chest.110.5.1203>
 36. Steens RD, Pouliot Z, Millar TW, Kryger MH, George CF. Effects of zolpidem and triazolam on sleep and respiration in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep*. 1993;16(4):318-326. <https://doi.org/10.1093/sleep/16.4.318>
 37. Montplaisir J, Hawa R, Moller H, Morin C, Fortin M, Matte J, Reinish L, Shapiro CM. Zopiclone and zaleplon vs benzodiazepines in the treatment of insomnia: Canadian consensus statement. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(1):29-38. <https://doi.org/10.1002/hup.445>
 38. Muir JF, Defouilloy C, Broussier P, Locquet R, Maillard F. Comparative study of the effects of zopiclone and placebo on respiratory function in patients with chronic obstructive respiratory insufficiency. *Int Clin Psychopharmacol*. 1990;5(2):85-94.
 39. Vogel SC, Bayliff CD, George CFP. Zopiclone-associated respiratory depression. *Can J Hosp Pharm*. 1998;51(2):58-60.
 40. Nunes DM, Mota RM, Machado MO, Pereira ED, Bruin VM, Bruin PF. Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(10):926-931. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2008001000016>
 41. Shilo L, Dagan Y, Smorjick Y, Weinberg U, Dolev S, Komptel B, Shenkman L. Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. *Chronobiol Int*. 2000;17(1):71-76. <https://doi.org/10.1081/cbi-100101033>
 42. Kryger M, Roth T, Wang-Weigand S, Zhang J. The effects of ramelteon on respiration during sleep in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath*. 2009;13(1):79-84. <https://doi.org/10.1007/s11325-008-0196-4>
 43. Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, Busto UE. Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomniacs: a ran-

- domized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2):182-188. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31816a9e4f>
44. Smith GM, Smith PH. Effects of doxylamine and acetaminophen on post-operative sleep. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37(5):549-557. <https://doi.org/10.1038/clpt.1985.87>
 45. Savarese M, Carnicelli M, Cardinali V, Mogavero MP, Federico F. Subjective hypnotic efficacy of Trazodone and Mirtazapine in patients with chronic insomnia: a retrospective, comparative study. *Arch Ital Biol*. 2015;153(2-3):231-238. <https://doi.org/10.12871/0003982920152348>
 46. Tassaniyom K, Paholpak S, Tassaniyom S, Kiewyoo J. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(6):729-734.
 47. Lin CC. Effects of protriptyline on day and night time oxygenation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc*. 1993;92(4):232-236.
 48. Series F, Cormier Y. Effects of Protriptyline on Diurnal and Nocturnal Oxygenation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 1990;113(7):507-511. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-7-507>
 49. Greenberg HE, Scharf SM, Green H. Nortriptyline-induced depression of ventilatory control in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(5):1303-1305. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.5.1303>
 50. Krystal AD, Benca RM, Kilduff TS. Understanding the sleep-wake cycle: sleep, insomnia, and the orexin system. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(1):3-20. <https://doi.org/10.4088/JCP.13011su1c>
 51. Dubey AK, Handu SS, Mediratta PK. Suvorexant: the first orexin receptor antagonist to treat insomnia. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015;6(2):118-121. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.155496>
 52. Citrome L. Suvorexant for insomnia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved hypnotic — what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract*. 2014;68(12):1429-1441. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12568>
 53. Kuriyama A, Tabata H. Suvorexant for the treatment of primary insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;35:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.09.004>
 54. Tampi RR, Manikkara G, Balachandran S, Taparia P, Hrisko S, Srinivasan S, Tampi DJ. Suvorexant for insomnia in older adults: a perspective review. *Drugs in Context*. 2018;7:212517. <https://doi.org/10.7573/dic.212517>
 55. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Suvorexant for primary insomnia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebocontrolled trials. *PLoS One*. 2015;10(8):0136910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136910>
 56. Patel KV, Aspesi AV, Evoy KE. Suvorexant: adalorexinreceptor antagonist for the treatment of sleep onset and sleep maintenance insomnia. *Ann Pharmacotherapy*. 2015;49(4):477-483. <https://doi.org/10.1177/1060028015570467>
 57. Herring WJ, Connor KM, Ivy-May N, Snyder E, Liu K, Snively DB, Krystal AD, Walsh JK, Benca RM, Rosenberg R, Sangal RB, Budd K, Hutzelmann J, Leibensperger H, Froman S, Lines C, Roth T, Michelson D. Suvorexant in patients with insomnia: results from two 3-month randomized controlled clinical trials. *Biol Psychiatry*. 2016;79(2):136-148. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.10.003>
 58. Uemura N, McCrea J, Sun H, Donikyan M, Zammit G, Liu R, Louridas B, Marsilio S, Lines C, Troyer MD, Wagner J. Effects of the orexin receptor antagonist suvorexant on respiration during sleep in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(10):1093-1100. <https://doi.org/10.1002/jcph.523>
 59. Sun H, Palcza J, Rosenberg R, Kryger M, Siringhaus T, Rowe J, Lines C, Wagner JA, Troyer MD. Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on breathing during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2015;109(3):416-426. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.12.010>

<https://doi.org/10.17116/jnevro201811842119>

Расстройства дыхания во сне при болезни двигательного нейрона

Ю.Н. РУШКЕВИЧ*, О.В. ГАЛИЕВСКАЯ, С.А. ЛИХАЧЕВ

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучить дыхание во сне у пациентов с болезнью двигательного нейрона (БДН). **Материал и методы.** Обследовали 92 пациентов с БДН (основная группа) — 50 женщин и 42 мужчины, медиана возраста 62,0 [55,0; 67,5] года, длительность с момента появления первых симптомов 12,0 [8,9; 27,1] мес. В контрольную группу вошли 46 пациентов без БДН (26 мужчин и 20 женщин). Портативное полисомнографическое исследование (ПСГ) проводилось пациентам с БДН сразу после постановки диагноза, т.е. на относительно ранних стадиях. **Результаты и заключение.** Выявлены значимые изменения параметров ночного дыхания по сравнению с контролем. Установлены значимые различия между результатами ПСГ у пациентов с разными дебютами БДН. Наиболее уязвимыми в отношении развития нарушений дыхания во сне (НДС) являются пациенты с бульбарным дебютом бокового амиотрофического склероза. Показатели минимальной сатурации крови кислородом, индекс десатурации, длительность апноэ могут служить маркерами для анализа НДС при проведении скрининговых исследований на основании установленных корреляций.

Ключевые слова: болезнь двигательного нейрона, боковой амиотрофический склероз, портативная полисомнография, сатурация крови кислородом, синдром гиповентиляции, апноэ сна, дыхательные нарушения.

Sleep-disordered breathing in motor neuron disease

Y.N. RUSHKEVICH, O.V. HALIYEUSKAYA, S.A. LIKHACHEV

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Objective. To study sleep-disordered breathing (SDB) in patients with motor neuron disease (MND). **Material and methods.** Ninety-two patients, 50 women and 42 men, were examined Median age was 62 [55; 67.5] years, MND duration 12 [8.9; 27.1] months. The control group consisted of 46 patients (26 men; 20 women). A portable polysomnographic study (PSG) (Polymate YH-1000C (BMC, China)) was conducted immediately after the diagnosis of MND, that is, at a relatively early stage. **Results and conclusion.** Significant changes in PSG in comparison with the control have been revealed. Significant differences were found between the results of PSG in MND patients with different disease onsets. The most vulnerable to the development of SDB were patients with bulbar onset of amyotrophic lateral sclerosis. Minimal SpO₂, index of desaturation, duration of apnea can serve as markers for the analysis of SDB during screening studies based on established correlations.

Keywords: motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis, polysomnography, oxygen saturation, hypoventilation syndrome, sleep apnea, sleep-disordered breathing.

Исследования ночного сна и характеристик ночного дыхания приобретают в настоящее время особенный интерес в клинике нервных болезней в связи с прогрессивным развитием технических диагностических и лечебных возможностей. В диагностическом арсенале ночного сна есть и дорогостоящие лаборатории сна, с помощью которых можно получить полное нейрофизиологическое исследование характеристик сна, разные варианты пульсоксиметров, позволяющих оценить дыхание пациента во сне, аппараты для кардиореспираторного мониторинга и т.д. Новые методы диагностики позволяют изучать те аспекты клинической картины болезни, которые до этого «ускользали» от внимания невролога.

Известно, что ранние дыхательные нарушения при нервно-мышечных заболеваниях чаще возникают ночью во время сна. Так, например, часто дебютируют нарушения дыхания во сне (НДС) при болезни двигательного нейрона (БДН), относящейся к

группе нейродегенеративных заболеваний, которые поражают преимущественно центральные и/или периферические мотонейроны. БДН отличается прогрессирующим течением, развитием парезов и параличей, бульбарных и дыхательных нарушений [1—3]. Самым распространенным и частым проявлением БДН является боковой амиотрофический склероз (БАС).

Респираторные ночные расстройства на ранних стадиях могут характеризоваться неспецифическими симптомами: низкой концентрацией внимания, плохой памятью, частыми ночными пробуждениями, дневной сонливостью, повышенной утомляемостью днем, утренними головными болями, апатией, плохим аппетитом и т.д. [1—3].

Развитие ночной респираторной дисфункции может протекать на фоне адекватных показателей внешнего дыхания, при отсутствии слабости дыхательной мускулатуры. Раннее выявление и определение заболевания важно для своевременной кор-

рекции нарушений дыхания во сне (НДС), профилактики осложнений и сохранения качества жизни пациента [1–5].

Цель настоящей работы — исследование дыхания во сне у пациентов с БДН.

Материал и методы

Обследовали 92 пациентов с БАС (основная группа) — 50 женщин и 42 мужчины, медиана возраста 62,0 [55,0; 67,5] года. Длительность с момента появления первых симптомов составила 12,0 [8,9; 27,1] мес, индекс массы тела (ИМТ) — 25,92 [23,50; 29,15] кг/м². Оценка по шкале нарушений функции при БАС (Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised — ALSFRSR) на момент включения в основную группу была 34,32 [32,00; 38,00] балла. Шейно-грудной дебют заболевания имели 32 (34,8%) пациента, бульбарный — 40 (43,5%), пояснично-крестцовый — 20 (21,7%). При установке диагноза БАС основывались на уточненных Эль-Эскориальских критериях с алгоритмом Awaji-Shima [6, 8].

В контрольную группу включили 46 пациентов без БДН — 26 мужчин и 20 женщин, ИМТ 27,3 [24,6; 29,1] кг/м². Различия по возрасту, ИМТ ($U, p=0,0808$) и полу ($\chi^2, p=0,22860$) между основной и контрольной группами были статистически незначимы.

Портативное полисомнографическое исследование (ПСГ) проводилось пациентам с БАС сразу после постановки диагноза, т.е. на относительно ранних стадиях заболевания, с помощью портативного полисомнографа Polymate УН-1000С (ВМС, Китай). При ПСГ регистрировали назофарингеальный поток (движение воздуха через носовую и ротовую полости); торакоабдоминальные движения (движения грудной и брюшной стенки); насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурация, SpO₂); звук храпа, посредством микрофона, положение тела во сне (актография).

Был проведен анализ основных полисомнографических параметров дыхательных нарушений на основе общепринятых критериев: индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) и индекса десатурации (ИД), сатурации (среднее и минимальное значение). Эпизод апноэ определялся при прекращении дыхания или снижении амплитуды колебаний ороназального потока воздуха на 80% и более в течение 10 с и более. Эпизод гипопноэ выявляли при снижении воздушного потока более 50% от базового уровня вентиляции, предшествующего гипопноэ, со снижением уровня насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом более 3% и длящегося более 10 с. Апноэ и гипопноэ расценивались как обструктивные, если уменьшение дыхательного потока происходило при сохранявшихся дыхательных движениях грудной и/или брюшной стенки. Как центральные —

при отсутствии этих движений. Степень тяжести дыхательных нарушений определялась на основе ИАГ — числа эпизодов апноэ и гипопноэ за 1 ч сна: легкая — 5–15 событий/ч, средней тяжести — 15–30, тяжелая — 30 событий/ч и более.

Кроме того, были проанализированы количество десатураций во сне, эпизодов со снижением уровня насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом более 4% от предыдущего базового уровня и длящихся более 10 с, а также ИД — число эпизодов десатураций за 1 ч сна, имеющий аналогичную ИАГ классификацию по степеням тяжести.

Степень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом зависит от парциального давления кислорода и в норме составляет 95–99%. При измерении этого показателя пульсоксиметром он обозначается как SpO₂. В настоящем исследовании был проанализирован средний уровень SpO₂ (средSpO₂), который в норме составляет более 95%, и минимальный SpO₂ (минSpO₂) — норма более 90%.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета Statistica 10.0 («StatSoft», США). Оценивали нормальность распределения в выборках с применением стандартных описательных статистик, гистограмм распределения, коэффициента асимметрии, критерия Шапиро—Уилка. Описание количественных признаков представили в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [Q₁; Q₃]) при распределении, отличном от нормального. Для проверки гипотезы о различиях количественных признаков в двух независимых группах применяли методы непараметрической статистики с использованием критерия Манна—Уитни (U). Сравнение трех и более независимых групп количественных данных проводили с помощью непараметрического критерия Краскела—Уоллиса (H). При обнаружении статистически значимых различий между группами при множественных сравнениях далее проводили попарные сравнения с помощью критерия Манна—Уитни с поправкой Бонферрони. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05, при использовании поправки Бонферрони (при сравнении трех групп) — 0,017.

Результаты

При сравнении полученных параметров портативной ПСГ у пациентов основной и контрольной групп выявлены значимые отличия между показателями (табл. 1). При анализе данных ПСГ у пациентов с БАС повышение ИАГ было отмечено у 45 (48,9%), в контрольной группе — у 9 (19,6%).

Установлено снижение показателей минSpO₂ в основной группе по сравнению с контролем — 78% [72; 85] и 82% [79; 85] соответственно.

Таблица 1. ПСГ обследованных пациентов

Параметр	Основная группа (n=92)	Контрольная группа (n=46)	p (U)
МинSpO ₂ , %	78,00 [72,00; 85,00]	82,00 [79,00; 85,00]	0,0193
СредSpO ₂ , %	95,00 [94,00; 95,00]	95,00 [93,50; 96,10]	0,4048
Длительность апноэ, с	79,00 [28,00; 166,00]	49,00 [21,00; 90,00]	0,0063
ИАГ, событий/ч	5,00 [2,30; 11,90]	1,400 [0,30; 4,10]	0,0000
СредЧСС, уд/мин	65,00 [60,50; 70,50]	60,75 [55,90; 69,20]	0,0423

Отмечено повышение показателей длительности апноэ до 79 [28; 166] с, ИАГ — до 5,0 [2,3; 11,9] в основной группе по сравнению с контролем (49 [21; 90] с и 1,40 [0,3; 4,1] соответственно), указывающих на наличие предрасположенности для формирования НДС при БАС со статистически значимым увеличением средней частоты сердечных сокращений (средЧСС).

При проведении анализа результатов портативной ПСГ в зависимости от пола более низкий показатель средSpO₂ выявлен в основной группе у мужчин по сравнению с женщинами (95% [84; 97] и 95% [95; 96] соответственно; U, p=0,0074), как и более низкий уровень сатурации кислорода в период апноэ (SpO₂ апноэ) — 90% [82; 92] и 93% [89; 96] соответственно (U, p=0,0008). Полученные данные отражают более выраженные респираторные нарушения у мужчин с БАС.

Среди пациентов контрольной группы значимая разница была отмечена только по показателю минSpO₂, который у женщин оказался ниже, чем у мужчин (79,5% [75,5; 82,5] и 84% [80; 87] соответственно; U, p=0,0067), но находился в диапазоне нормативных значений (выше 80%).

Установлено значимое снижение минSpO₂ у мужчин с БАС по сравнению с мужчинами контрольной группы — 78,5% [72,0; 87,0] и 84,0% [80,0; 87,0] соответственно (U, p=0,0106). Выявлено значимое увеличение показателя длительности апноэ у мужчин с БАС и в контрольной группе — 85 [53; 172] с и 52 [31; 101] с соответственно (U, p=0,0095).

ИАГ в группе мужчин с БАС более чем в 3 раза превышал показатели контрольной группы — 7,55 [3,00; 13,80] и 2,05 [0,30; 4,10] соответственно (U, p=0,0085). Среди женщин ИАГ был также выше в группе БАС, чем в контрольной — 4,40 [2,20; 7,30] и 1,10 [0,10; 4,15] соответственно (U, p=0,0009).

Таким образом, у пациентов с БАС выявлены значимые изменения параметров ночного дыхания: достоверно показано снижение минSpO₂ до 78% [72; 85], удлинение длительности апноэ до 79,0 [28,0; 166,0] с, ИАГ до 5,0 [2,3; 11,9] по сравнению с контролем, что указывает на наличие субклинической предрасположенности для формирования НДС в целом по группе БАС, со статистически значимым увеличением средЧСС как вероятным проявлением вегетативной дисфункции и симпатической активации

в ответ на некоторую несостоятельность ночной вентиляции. Установлено значимое увеличение числа пациентов с умеренными и выраженными нарушениями минSpO₂ по сравнению с контролем (χ^2 , p=0,00492).

С целью определения различий между дебютами заболевания, имеющими свои характерные клинические проявления, были проведены множественные сравнения трех независимых подгрупп основной группы (с бульбарной, шейно-грудной, пояснично-крестцовой формами БАС) по количественным данным портативной ПСГ с использованием непараметрического критерия Краскела—Уоллиса (H). Значимые различия между формами БДН были выявлены по возрасту (H, p=0,0022), показателям сатурации средSpO₂ (H, p=0,0091) и минSpO₂ (H, p=0,0238), ИД (H, p=0,0027), SpO₂ апноэ, показателю, который отражает сатурацию в период самого длительного апноэ (H, p=0,0076); минимальной ЧСС (минЧСС) (H, p=0,0287) и максимальной ЧСС (максЧСС) (H, p=0,0522) в сравниваемых группах. Для определения, между какими группами имелись различия, были проведены попарные сравнения по тесту Манна—Уитни с поправкой Бонферрони (p_{крит}=0,017). Результаты портативной ПСГ в зависимости от дебюта БАС представлены в табл. 2.

Наиболее молодой возраст оказался у пациентов при пояснично-крестцовом дебюте БАС (58,0 [45,5; 61,0] года), были выявлены значимые отличия по сравнению с бульбарным дебютом (U, p=0,0002), что отражает более позднее начало БАС при бульбарной форме болезни.

Самые низкие показатели сатурации минSpO₂ (76% [69; 82]) и средSpO₂ (95% [93; 95]) были установлены при бульбарном дебюте заболевания, что свидетельствует о наличии дыхательных нарушений у этой подгруппы пациентов. Значимые различия этих параметров были выявлены по сравнению с подгруппой с пояснично-крестцовым дебютом (U, p=0,0037 и p=0,0166 соответственно).

ИАГ при бульбарной форме был 6,2 [2,9; 14,5], что соответствует легкому повышению ИАГ и отражает предрасположенность к формированию obstructивных нарушений, однако значимых различий с другими формами БАС получено не было.

Наибольшее значение ИД было отмечено при бульбарном дебюте, что значимо больше, чем при

Таблица 2. Параметры портативной ПСГ у пациентов с разными вариантами дебюта БАС

Параметр	Бульбарный дебют (n=40) (1)	Шейно-грудной дебют (n=32) (2)	Пояснично-крестцовый дебют (n=20) (3)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Возраст, годы	64,5 [60,0; 68,0]	60,50 [54,50; 68,00]	58,00 [45,50; 61,00]	0,1679	0,0002	0,064
ИМТ, кг/м ²	25,75 [23,45; 29,50]	26,25 [22,40; 29,35]	25,30 [23,60; 28,25]	0,8074	0,6547	0,799
МинSpO ₂ , %	76,00 [69,00; 82,00]	81,00 [74,00; 84,00]	81,00 [77,00; 88,00]	0,0516	0,0166	0,254
СредSpO ₂ , %	95,00 [93,00; 95,00]	95,00 [94,00; 96,00]	95,00 [95,00; 96,00]	0,0475	0,0037	0,255
ИД, событий/ч	8,20 [3,35; 10,40]	4,20 [2,80; 7,80]	4,30 [1,20; 5,85]	0,0244	0,0010	0,255
Длительность наибольшего апноэ, мин	81,00 [46,50; 180,00]	63,00 [28,00; 155,50]	76,50 [28,00; 107,00]	0,2497	0,6547	0,843
SpO ₂ апноэ, %	90,00 [84,00; 93,00]	93,00 [91,00; 96,00]	92,00 [0; 94,00]	0,0013	0,8559	0,080
ИАГ, событий/ч	6,20 [2,90; 14,50]	4,65 [2,05; 12,70]	4,75 [2,30; 8,70]	0,4341	0,1650	0,778
МаксЧСС, уд/мин	101,00 [94,00; 108,00]	100,00 [84,00; 106,00]	92,00 [86,00; 100,00]	0,2836	0,0079	0,361
МинЧСС, уд/мин	31,00 [28,00; 35,50]	33,00 [27,5; 43,00]	37,50 [34,00; 42,00]	0,1559	0,0062	0,300
СредЧСС, уд/мин	65,00 [62,00; 72,00]	66,50 [58,00; 71,00]	65,00 [55,50; 69,50]	0,4301	0,1894	0,440

пояснично-крестцовом (U , $p=0,001$), и отражает легкие НДС при бульбарной форме. Самые длительные эпизоды апноэ более 80 с были выявлены также при бульбарном дебюте, но значимых различий с другими формами не было. Установлено выраженное снижение сатурации кислорода в течение эпизодов апноэ (SpO₂ апноэ) при бульбарном дебюте по сравнению с шейно-грудным (U , $p=0,0013$).

Выявлены значимые различия параметров минЧСС и максЧСС между пациентами с бульбарным и пояснично-крестцовым дебютами (U , $p=0,0062$ и $p=0,0079$ соответственно). Данные различия могут быть обусловлены более выраженными НДС при бульбарном дебюте и, соответственно, более значимыми проявлениями вегетативной дисфункции, обусловленной НДС у таких пациентов.

Исследовали распределение пациентов с БДН по степени тяжести ИАГ, ИД. Было выявлено, что большинство пациентов с бульбарным дебютом — 22 (55%) имели повышение ИАГ: 12 (30%) — легкое, 10 (25%) — умеренное и выраженное. В подгруппе с шейно-грудным дебютом легкое повышение ИАГ отмечалось у 4 (12,5%) пациентов, умеренные и выраженные нарушения ИАГ — у 7 (22%). Нормальные значения ИАГ были выявлены у большинства пациентов с пояснично-крестцовой формой — у 12 (60%), легкое повышение ИАГ — у 8 (40%) пациентов, умеренных нарушений выявлено не было. Установлены значимые различия между формами болезни и тяжестью ИАГ (χ^2 , $p=0,03627$). При попарном сравнении различия зарегистрированы при пояснично-крестцовом и шейно-грудном дебютах (χ^2 , $p=0,0145$), различия между пояснично-крестцовой и бульбарной формами были незначимы (χ^2 , $p=0,0497$).

ИД — показатель ПСГ, который характеризует эпизоды гипоксемии вследствие развивающихся апноэ и гипопноэ. При анализе распределения пациентов в зависимости от тяжести ИД изменения были выявлены преимущественно у пациентов с

бульбарным дебютом. Повышение ИД зарегистрировано у большинства пациентов этой подгруппы — у 26 (75%), из них: легкое — у 23 (57,5%), более тяжелые нарушения — у 3 (7,5%). Легкое повышение ИД выявлено у 5 (25%) пациентов с шейно-грудным дебютом и у 11 (34,4%) пациентов с пояснично-крестцовым началом. Установлены значимые различия между формами по тяжести ИД (χ^2 , $p=0,01108$). При попарном сравнении значимо отличались пояснично-крестцовая и бульбарная формы (χ^2 , $p=0,01150$), между бульбарной и шейно-грудной формами значимых различий не было (χ^2 , $p>0,017$, $p=0,01981$).

Значимая связь была выявлена между минSpO₂ и ИД ($r=-0,53$; $p=0,000$) — чем ниже был уровень минSpO₂, тем выше ИД. Также сильная взаимосвязь была найдена между минSpO₂ и минЧСС ($r=0,71$; $p=0,000$) — чем ниже показатели минSpO₂, тем меньше минЧСС. Полученные данные указывают на важность параметра минSpO₂ для мониторинга кардиореспираторных событий.

Значительное обратное влияние оказывало ИД на минЧСС — при увеличении ИД минЧСС уменьшалась ($r=-0,59$; $p=0,000$). Показана средняя прямая корреляция ИД и максЧСС ($r=0,33$; $p=0,009$).

Также была обнаружена статистически значимая связь между длительностью апноэ и ИАГ ($r=0,62$; $p=0,000$) — при увеличении продолжительности апноэ вырастал ИАГ, что соответствует механизмам развития дыхательных нарушений.

Обсуждение

НДС при БДН наблюдаются у 17–76% пациентов. Наличие респираторной дисфункции при БАС ухудшает качество жизни больных, негативно влияет на его дневную активность, на выживаемость и время до постановки трахеостомы [1, 7].

Развитие дыхательных нарушений при БДН обусловлено денервационными процессами в стволе

и/или спинном мозге, вторичной прогрессирующей слабостью диафрагмальной мышцы, межреберных и других вспомогательных мышц, мускулатуры глотки и гортани с формированием хронической дыхательной недостаточности. Среди НДС чаще описаны периоды необструктивного ночного гипопноэ, смешанные, центральные, обструктивные апноэ с развитием гиповентиляции [3, 5, 7].

НДС при БАС могут развиваться субклинически на фоне нормальной респираторной функции, без симптомов слабости диафрагмы. Пациенты с БДН чаще имеют повышенный уровень ИАГ, что выявлено также в нашем исследовании [1, 9].

Распространенность ночной гиповентиляции при БДН очень высока — так, из 38 амбулаторных пациентов с БАС, которых обследовали в течение 26 мес, у $2/3$ наблюдались симптомы гиповентиляции [7]. Ночная гипоксемия, возникающая вследствие повторяющихся гипопноэ и разных вариантов апноэ, в нашем исследовании регистрировалась у пациентов с БДН чаще, чем в группе контроля, что, вероятно, может predispose к развитию вторичной гиповентиляции.

V. Tsaga и соавт. [10] наблюдали 29 пациентов с БАС и мониторингом дыхательной функции. У 19 пациентов были выявлены НДС. СредSpO₂ составила $92,2 \pm 2,6\%$, минSpO₂ — $81 \pm 7,5\%$, ИД — $20,4 \pm 2$. В нашем исследовании получены менее значимые изменения, что обусловлено проведением портативной ПСГ при постановке диагноза БДН и, соответственно, менее выраженными показателями респираторной дисфункции.

Таким образом, наличие легкого снижения показателей сатурации у пациентов с БАС на относительно ранних стадиях болезни указывает на субклиническое течение ночной гипоксемии, что может способствовать в дальнейшем развитию вторичной гиповентиляции.

Бульбарный дебют является самым тяжелым началом БДН, так как приводит к развитию НДС по основным показателям ПСГ. Выявленные изменения указывают на большую уязвимость пациентов с бульбарным дебютом по сравнению с другими формами БАС. Это может быть связано с вовлечением в патологический процесс как бульбарной мускулатуры, с развитием тонических нарушений и мышечной слабости, наличие которых создает predisposition к развитию обструктивных дыхательных нарушений, так и непосредственно дыхательных центров ствола мозга, что приводит, вероятно, к развитию также и других типов апноэ — смешанного и центрального.

Проведение портативной ПСГ выявляет НДС у пациентов с БАС на субклинической стадии болезни, что позволяет выделить группу риска пациентов с БАС с развивающимися дыхательными нарушениями и применять направленную медицинскую помощь. Уровни минSpO₂, ИД, длительность апноэ оказывают выраженное влияние на кардиореспираторные показатели пациентов с БАС и могут служить определенными маркерами для анализа НДС и нарушений сердечного ритма

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Левицкий Г.Н., Сердюк А.В., Скворцова В.И. Расстройства дыхания во сне при болезни двигательного нейрона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005; 105(10):4-9. [Poluektov MG, Levin YaI, Levitskij GN, Serdiuk AV, Skvortsova VI. Sleep-related breathing disturbances in motor neuron disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(10):4-9. (In Russ.)].
2. *Сомнология и медицина сна*. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2016. [*Somnologia i meditsina sna*. Natsional'noe rukovodstvo pamyati A.M. Veina i Ya.I. Levina. Pod red. Poluektova M.G. M.: Medforum; 2016. (In Russ.)].
3. Ahmed RM, Newcombe RE, Piper AJ, Lewis SJ, Yee BJ, Kiernan MC, Grunstein RR. Sleep disorders and respiratory function in amyotrophic lateral sclerosis. *Sleep Med Rev*. 2016;26:33-42. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.05.007>
4. Arnulf I, Similowski T, Salachas F, Garma L, Mehiri S, Attali V, Behin-Bellhesen V, Meininger V, Derenne J. Sleep Disorders and Diaphragmatic Function in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3):849-856. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.3.9805008>
5. Bourke S, Gibson G. Sleep and breathing in neuromuscular disease. *European Respiratory Journal*. 2002;19(6):1194-1201. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.01302001a>
6. Brooks BR. Revised Criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases of World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases, El Escorial Clinical Limits of ALS Workshop Contributors (1994). El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 1998;124:96-107.
7. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshe D, Johnston W, Kalra S, Katz JS, Mitsumoto H, Rosenfeld J, Shoesmith C, Strong MJ, Woolley SC. Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73:1218-1226.
8. Okita T, Nodera H, Shibuta Y, Nodera A, Asanuma K, Shimatani Y, Sato K, Izumi Y, Kaji R. Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? *Journal of the Neurological Sciences*. 2011;302(1-2):29-32. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.12.007>
9. D'Cruz RF, Murphy PB, Kaltsakas G. Sleep disordered breathing in motor neurone disease. *J Thorac Dis*. 2018;10(suppl 1):86-93.
10. Tsara V, Serasli E, Steiropoulos P, Tsorova A, Antoniadou M, Zisi P. Respiratory function in amyotrophic lateral sclerosis patients. The role of sleep studies. *Hippokratia*. 2010;14(1):33-36.

<https://doi.org/10.17116/jnevro201811842124>

Организация ночного сна у пациентов с первичной опухолью головного мозга

Ю.Ю. АРАПОВА*, Н.С. КУЗНЕЦОВА, Э.Е. РОСТОРГУЕВ, Т.П. ПРОТАСОВА, А.И. ШИХЛЯРОВА

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель исследования. Изучить циклическую организацию ночного сна и биоэлектрическую активность мозга во время сна у пациентов с первичной опухолью головного мозга до и после ее удаления. **Материал и методы.** Обследованы 10 пациентов (средний возраст $48,6 \pm 4,2$ года) с первичными глиальными опухолями. До операции и на 7-е сутки после нее проводили стандартное полисомнографическое исследование во время ночного сна. **Результаты и заключение.** Сокращение латентного периода развития дельта-сна, уменьшение представленности 2-й стадии сна и нарушение ее ритмогенеза на фоне увеличения представленности дельта-сна отмечались как до, так и после удаления опухоли. Выявлены изменения биоэлектрической активности мозга во время дельта-сна и фазы быстрого сна. Изменения в организации первых циклов сна были отмечены до операции. После операции было установлено увеличение представленности 2-й стадии сна. Полученные результаты могут быть использованы для корректировки сопроводительной терапии в раннем послеоперационном периоде с целью повышения ее эффективности.

Ключевые слова: сон, первичная опухоль мозга, циклы сна, дельта-сон.

Night sleep organization in patients with primary brain tumor

YU.YU. ARAPOVA, N.S. KUZNETSOVA, ED.E. ROSTORGUEV, T.P. PROTASOVA, A.I. SHIKHLIAROVA

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Objective. To study cycle organization of night sleep and analyze brain electrical activity during sleep in patients with primary brain tumor before and after surgical intervention. **Material and methods.** Ten patients, mean age 48.6 ± 4.2 years, with primary tumors participated in the study. Polysomnography study was performed before and on the 7th day after surgical intervention. **Results.** Short delta-sleep latency, shorter 2nd stage, disturbances of rhythmogenesis in the 2nd stage and higher delta-sleep activity were observed before and after surgical intervention. There were changes in the brain electrical activity during delta-sleep and REM. The changes in the first sleep cycles were noted before surgical intervention. The greater amount of stage 2 was found after surgery. **Conclusion.** The results can be used to correct the accompanying therapy in the early postoperative period to improve its efficacy.

Keywords: sleep, primary brain tumor, cycles of sleep, delta-sleep, REM.

Традиционно оценка изменений биоэлектрической активности мозга при церебральных опухолях используется в клинике для выявления их локализации и определения степени общемозговых изменений. Большинство исследований сфокусировано на выявлении патологических изменений в электроэнцефалограмме (ЭЭГ) бодрствования, ассоциированных с эпилепсией, головными болями и когнитивными нарушениями [1]. Изменения биоэлектрической активности мозга у пациентов с опухолью головного мозга прежде всего связывают с функциональными изменениями мозговой ткани вследствие разрушения и смещения здоровых клеток, обусловленных ростом опухоли и увеличением внутричерепного давления [2]. Функциональные изменения мозговой ткани присутствуют непосред-

ственно в ложе опухоли, в близлежащих областях либо являются вторичными и отмечаются в контралатеральном полушарии [3]. На ЭЭГ бодрствования эти изменения могут проявляться в виде эпилептических разрядов, появлении дельта-волн в области локализации опухоли, а также асимметричных бета- и альфа-ритмов [4]. На более поздних стадиях роста опухоли во всех областях головного мозга регистрируется полиморфная дельта-активность при отсутствии альфа- и бета-ритмов [5].

Высокая утомляемость, депрессия, когнитивные нарушения, эпилепсия и головные боли в бодрствовании у пациентов с опухолями головного мозга часто сопровождаются нарушениями сна. Нередко у таких пациентов имеются трудности с засыпанием и поддержанием сна. Его низкая эффективность, ран-

нее пробуждение и другие нарушения сна [6] становятся хроническими и сохраняются продолжительное время после завершения противоопухолевой терапии. Поэтому изучение механизмов нарушения сна и изменений в биоэлектрической активности мозга во время сна имеют важное значение для разработки программ нейрореабилитации у пациентов с опухолями головного мозга.

Цель исследования — изучение циклической организации ночного сна и биоэлектрической активности мозга во время сна у пациентов с первичными глиальными опухолями супратенториальной локализации в лобной области правого либо левого полушария головного мозга до и после их удаления.

Материал и методы

Обследованы 10 пациентов обоего пола (средний возраст $48,6 \pm 4,2$ года) с первичными глиальными опухолями супратенториальной локализации в лобной доле. При поступлении у всех пациентов отмечалось ясное сознание, они были контактны, ориентированы, нарушений в чувствительной и координационной сферах не наблюдалось, симптом Бабинского был отрицательный с двух сторон, отсутствовала менингеальная симптоматика. Средний показатель по шкале Карновского составлял $78,2 \pm 2,4$ балла. Эписиндром присутствовал у 3 пациентов.

Объем опухоли и зоны перифокального отека оценивали по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Средний объем опухолей был $56,8 \pm 3,3$ см³. Микрохирургическое удаление опухоли головного мозга выполнялось с применением интраоперационной флюоресцентной микроскопии и навигационной системы StealthStation S7 («Medtronic», США). Послеоперационный период у всех пациентов протекал без осложнений и особенностей. Всем больным проводилась противоотечная (дексаметазон, омегапрол) и обезболивающая терапия (нестероидные противовоспалительные средства).

До удаления опухоли и на 7-е сутки после операции проводили стандартное полисомнографическое исследование во время ночного сна без адаптационной ночи на ЭЭГ-регистраторе Энцефалан ЭЭГР-19/26 («Медиком МТД», Россия). Анализ полисомнограмм осуществлялся 3 экспертами в соответствии с международными стандартами [7].

Рассчитывали общую продолжительность сна, первых его 3 циклов, 1-й и 2-й стадий сна, дельта-сна, фазы быстрого сна (ФБС) и время бодрствования за весь период сна и в первых 3 циклах. Процентная представленность 1-й и 2-й стадий, дельта-сна и ФБС определяли по отношению к общей продолжительности сна либо к продолжительности цикла сна. Спектральную мощность ЭЭГ дельта-сна

и ФБС рассчитывали методом преобразования Фурье (Fast Fourier Transform — FFT) для диапазона частот от 0,5 до 24,0 Гц с шагом 5 с.

Исследование выполнено на базе отделения нейроонкологии РНИОИ с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (Хельсинкская декларация, Финляндия, 1964).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программных средств Statistica 10.0 («StatSoft», США). Результаты представлены в виде среднего значения и его стандартного отклонения. Сравнительный анализ параметров структуры ночного сна до и после удаления опухоли, а также изменение спектральной мощности ЭЭГ оценивали с помощью *U*-критерия Манна—Уитни, достоверными считались значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно исследованиям М. Kryger и соавт. [8], ночной сон здорового взрослого человека состоит из нескольких стадий: 5—15 мин засыпания (1-я стадия), 40—50% 2-й стадии, 20—27% дельта-сна, 17—25% REM-стадии и 5% бодрствования. Анализ полисомнограмм пациентов с первичной опухолью мозга показал, что до и после удаления опухоли представленность 1-й стадии составила 4,9 и 3,5%, 2-й стадии — 21,5 и 22,6%, дельта-сна — 42,7 и 42,6%, REM-стадии — 28,6 и 21,4%, бодрствования — 4,9 и 3,5% соответственно. Полученные результаты указывают на то, что у пациентов как до, так и после удаления опухоли отмечаются недостаток 2-й стадии сна и большая представленность дельта-сна.

Согласно положению о голографической функции сна, его 1-й цикл включает все стадии сна и выполняет адаптационную нагрузку, а в последующих циклах сна происходит компенсация тех функций, которые не были восстановлены в 1-м цикле [9]. Анализ продолжительности первых 3 циклов сна показал, что она варьировала на разных этапах лечения (**см. таблицу**): до удаления опухоли продолжительность первых 2 циклов была укорочена ($33,0 \pm 3,2$ и $55,0 \pm 4,8$ мин соответственно), а после операции 1-й цикл был увеличен ($116,0 \pm 5,6$ мин). До удаления опухоли в 1-м цикле сна был очень коротким латентный период развития 2-й стадии сна, которая являлась доминирующей и составляла 36,4% цикла. Во 2-м и 3-м циклах в наибольшей степени был представлен дельта-сон (40,0 и 63,8% соответственно). После удаления опухоли в 1-м цикле был отмечен короткий латентный период развития дельта-сна, который составил 75,8%, тогда как представленность 1-й и 2-й стадий была 0,8 и 12,1% соответственно. Во 2-м и 3-м циклах представленность дельта-сна снижалась.

Представленность стадий по 3 циклам ночного сна до и после оперативного лечения

Параметр	1-й цикл сна		2-й цикл сна		3-й цикл сна	
	до операции	после операции	до операции	после операции	до операции	после операции
ПЦ, мин	33,0±3,2	116,1±5,6*	55,0±4,8	68,0±6,7*	72,2±4,2	86,0±5,9*
Бодрствование, мин (% от ПЦ)	3,0±0,2 (9,1)	6,0±0,3 (5,1)	4,0±0,1 (7,2)	0	3,0±0,1 (4,2)	5,1±0,2 (5,8)
1-я стадия сна, мин (% от ПЦ)	2,1±1,1 (6,1)	1,1±0,3 (0,8)	7,4±2,1 (12,7)	10,2±1,2 (14,7)	1,2±0,3 (1,4)	22,2±4,2* (25,6)
2-я стадия сна, мин (% от ПЦ)	12,0±1,2 (36,4)	14,1±0,8 (12,1)	3,0±1,1 (5,5)	16,3±2,1* (23,5)	11,2±2,1 (15,3)	11,0±3,4 (12,7)
Дельта-сон, мин (% от ПЦ)	8,0±2,1 (24,2)	88,0±5,1* (75,8)	22,0±2,3 (40)	26,1±3,1 (38,2)	46,0±4,1 (63,8)	34,0±2,1* (39,5)
REM-стадия, мин (% от ПЦ)	8,1±2,1 (24,2)	8,1±1,6 (6,8)	19,0±2,1 (34,5)	16,2±1,8 (3,5)	11,0±2,3 (15,3)	14,1±1,8 (16,3)

Примечание. ПЦ — продолжительность цикла. * — $p < 0,05$.

Сравнительный анализ параметров структуры ночного сна до и после удаления опухоли (*U*-критерий Манна—Уитни) показал, что после удаления опухоли увеличивается продолжительность первых 3 циклов сна ($Z=4,3$; $Z=3,9$; $Z=5,2$, $p < 0,05$), в 1-м цикле сна увеличивается представленность дельта-сна ($Z=5,4$, $p < 0,05$), во 2-м цикле — представленность 2-й стадии ($Z=4,8$, $p < 0,05$), в 3-м — 1-й стадии ($Z=4,6$, $p < 0,05$) и дельта-сна ($Z=5,3$, $p < 0,05$).

Анализ ЭЭГ сна показал, что до хирургического лечения в дельта-сне регистрируются увеличение мощности дельта-ритма, фокус его локализации — в полушарии, пораженном опухолью. После операции этот феномен не выявлен.

В дельта-сне и в ФБС как до, так и после удаления опухоли на ЭЭГ отмечались участки альфа-волн высокой амплитуды. Наблюдалось наличие пика мощности в диапазоне альфа-ритма на фоне высоких значений мощности в дельта-диапазоне (см. рисунок, а), а также фокуса альфа-активности в затылочной области (см. рисунок, б), при этом мощность альфа-активности была выше в полушарии, контралатеральном пораженному опухолью. Появление альфа-веретен в дельта-сне приводит к изменению его структуры и фрагментации. Следует отметить, что до операции подобные фрагменты дельта-сна составляли 45% от общей представленности дельта-сна, а после операции их встречаемость снизилась до 24%.

Кроме того, происходило повышение мощности альфа-ритма в ФБС, с его наибольшей выраженностью в полушарии, контралатеральном полушарию с опухолью (см. рисунок, в). Наличие участков альфа-ритма в ФБС, по-видимому, являлось отражением его фрагментации.

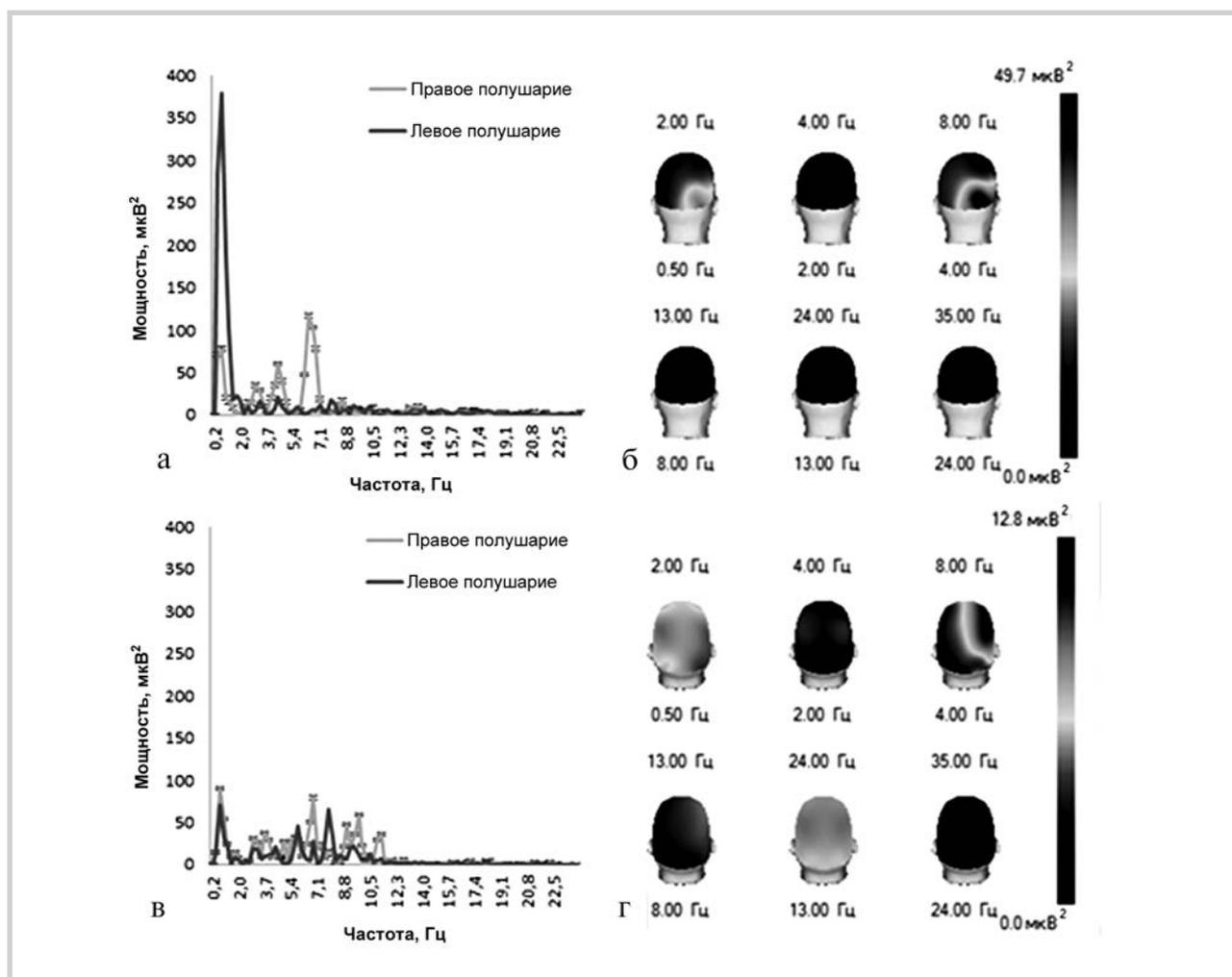
Заключение

По данным ряда исследований, у пациентов с первичной опухолью головного мозга нарушения церебральных функций в бодрствовании часто свя-

заны с нарушениями ночного сна [6], такими как инсомния, гиперсомния и ночные кошмары [10].

В настоящем исследовании установлено, что у пациентов с первичной опухолью головного мозга большого объема ($56,8 \pm 3,3$ см³) нарушения в организации сна прежде всего связаны с изменениями в его медленноволновой фазе. Показано существенное снижение ее представленности 2-й стадии сна, нарушение ее ритмогенеза, которое сохраняется и после удаления опухоли. Отмечено нарушение распределения дельта-сна — его представленность увеличивается от цикла к циклу, в которых он является доминирующим. И до, и после операции наблюдается короткий латентный период развития дельта-сна. Сокращение продолжительности первых циклов сна до удаления опухоли, нарушение их структуры, а именно небольшая представленность дельта-сна в 1-м цикле и практическое отсутствие 2-й стадии сна в последующих циклах, могут свидетельствовать о нарушении адаптивных функций сна у пациентов [9]. После удаления опухоли в раннем послеоперационном периоде установлено увеличение 1-го цикла сна с увеличением представленности дельта-сна. Во 2-м цикле сна увеличивается представленность 2-й стадии, что может свидетельствовать о некотором восстановлении структуры сна.

Выявлены некоторые особенности в организации биоэлектрической активности мозга в дельта-сне и ФБС. Наличие амплитудной асимметрии дельта-волн с большей амплитудой в полушарии, пораженном опухолью, как до, так и после оперативного лечения является результатом перифокального отека и гипоксии мозговой ткани, а также нарушениями васкуляризации в этой области [11—13]. Наличие веретен альфа-активности в дельта-сне и ФБС может свидетельствовать о наличии очага активации, формирующемся при опухолях головного мозга [3]. Как известно, появление альфа-активности на ЭЭГ сна может приводить к его фрагментации [14, 15], что и было отмечено в нашем исследовании для дельта-сна и ФБС.



Анализ ЭЭГ дельта-сна и ФБС с эпизодами альфа-ритма больного с опухолью левого полушария.

а — спектральная мощность фрагмента ЭЭГ дельта-сна; б — топографическое картирование мощностного спектра фрагмента ЭЭГ дельта-сна; в — спектральная мощность фрагмента ЭЭГ ФБС; г — топографическое картирование мощностного спектра фрагмента ЭЭГ ФБС.

По данным М.Ш. Промыслова и соавт. [16], по мере роста опухоль проникает в более глубокие структуры головного мозга, что приводит к нарушению синаптических связей, дегенерации проводящих тканей и частичной гибели нервных клеток и изменяет работу мозга как в бодрствовании, так и во время сна. Изучение организации биоэлектрической активности мозга в цикле сон—бодрствование у пациентов с церебральными опухолями имеет

большое значение как для понимания механизмов нарушения работы мозга при данной патологии, так и для улучшения эффективности сопроводительной терапии пациентов в ранний послеоперационный период.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fox SW, Mitchell SA, Booth-Jones M. Cognitive impairment in patients with brain tumors: assessment and intervention in the clinic setting. *Clin J Oncol Nurs*. 2006;10:169-176. <https://doi.org/10.1188/06.CJON.169-176>
2. Rosenblume MK. The 2007 WHO classification of nervous system tumor: newly recognized members of the mixed glioneuronal group. *Brain pathol*. 2007;17:308-313. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00079.x>
3. Бехтерева Н.П. Биопотенциалы больших полушарий головного мозга при супратенториальных опухолях. М.: Медгиз; 1960. [Bekhtereva NP. *Biopotentsialy bol'shikh polusharii головного mozga pri supratentorial'nykh opukholyakh*. М.: Medgiz; 1960. (In Russ.)].
4. Sharanreddy M, Kulkarni PK. Can EEG test helps in identifying brain tumor? *Internat Sci Index, Biomed and Biol Engin*. 2013;7:703-708.
5. Русинов В.С. Клиническая электроэнцефалография. М.: Медицина; 1973. [Rusinov VS. *Klinicheskaya elektroentsefalografiya*. М.: Medgiz; 1973. (In Russ.)].

6. Armstrong TS, Shade MY, Breton G, Gilbert MR, Mahajan A, Scheurer ME. Sleep-wake disturbance in patients with brain tumors. *Neuro Oncol*. 2016;128:119-128. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now119>
7. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications*. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007. https://doi.org/10.1007/978-3-7985-1852-0_7
8. Kryger M, Roth Th, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
9. Ковров Г.В., Вейн А.М. *Стресс и сон у человека*. М.: Нейро Медиа; 2004. [Kovrov GV, Vein AM. *Stress i son u cheloveka*. М.: Neiro Media; 2004. (In Russ.)].
10. Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, Palesh OG, Ryan JL, Kohli S. Cancer-related fatigue and sleep disorders. *The Oncologist*. 2007;12:35-42. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-35>
11. Hess R. Electroencephalographic studies in brain tumor patients. *Epilepsy Mod Probl Pharmacopsychiat*. 1970;4:200-231. <https://doi.org/10.1159/000387365>
12. Русинов В.С. *Клиническая электроэнцефалография*. М.: Медицина; 1973. [Rusinov VS. *Klinicheskaya elektroentsefalografiya*. М.: Meditsina; 1973. (In Russ.)].
13. Русинов В.С. *Некоторые вопросы электрофизиологии в нейрохирургической клинике. Нарушения кровообращения при поражениях головного мозга*. М.: Медгиз; 1956. [Rusinov VS. *Nekotorye voprosy elektrofiziologii v neirokhirurgicheskoi klinike. Narusheniya krovoobrashcheniya pri porazheniyakh golovnogo mozga*. М.: Medgiz; 1956. (In Russ.)].
14. Вербицкий Е.В., Сысоева Ю.Ю. Влияние тревожности на структуру ночного сна. В кн.: *Сон и тревожность*. Ростов-на-Дону: Институт аридных зон ЮНЦ РАН; 2008. [Verbitskii EV, Sysoeva YuYu. Vliyaniye trevozhnosti na strukturu nochnogo sna. V kn.: *Son i trevozhnost'*. Rostov-na-Donu: Institut aridnykh zon YuNTs RAN; 2008. (In Russ.)].
15. Сысоева Ю.Ю., Вербицкий Е.В. Характер активаций мозга во время ночного сна связан с личностной тревожностью индивидуума. *Доклады академии наук*. 2015;461(2):236-238. [Sysoeva YuYu, Verbitsky EV. Characteristics of sleep-related arousals depend on trait anxiety. *Doklady biological Sciences*. 2015;461(1):73-71]. <https://doi.org/10.7868/S0869565215080307>
16. Промыслов М.Ш., Соловьева Т.В., Анискина Р.И. Особенности обмена гамма-аминомасляной кислоты в опухолях мозга. *Вопросы медицинской химии*. 1969;6:619. [Promyslov MSh, Solov'eva TV, Aniskina RI. Osobennosti obmena gamma-aminomaslyanoi kisloty v opukholyakh mozga. *Vopr med khimii*. 1969;6:619. (In Russ.)].

<https://doi.org/10.17116/jnevro201811842129>

Исследования нарколепсии в России. Исторический очерк

А.С. КУЦ, М.Г. ПОЛУЭКТОВ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Нарколепсия является малоизвестным заболеванием для российских врачей, в то время как начало его описания и изучения в России и мировом сообществе происходило одновременно. Остается недооцененным вклад отечественной неврологии в изучение нарколепсии, особенно в вопросах описания клинической картины («нарколептическая пентада» А.М. Вейна), концепции патогенеза заболевания (гипоталамический синдром), определения провоцирующих факторов (постинфекционная, поствакцинальная реакции) и лечения (оксидат натрия).

Ключевые слова: сон, нарколепсия, гипоталамический синдром, гиперсомния, история нарколепсии в России.

Studies of narcolepsy in Russia. Historical view

A.S. KUTS, M.G. POLUEKTOV

Sechenov First Moscow Medical University, Moscow, Russia

Narcolepsy is a hardly known and obscure disease for Russian doctors while the first description and studying of the disease in Russia occurred almost simultaneously with the rest of the world. The contribution of Russian neurology in the studying of narcolepsy remains underestimated, especially in identifying the clinical features (A. Vein's «narcoleptic pentad»), the concept of the pathogenesis (hypothalamic syndrome), the determination of provoking factors (postinfectious, postvaccinal reactions) and the use of effective medications (sodium oxybate).

Keywords: sleep, narcolepsy, hypothalamic syndrome, hypersomnia, history of narcolepsy in Russia.

Нарколепсия — неврологическое заболевание и одновременно одно из расстройств сна, относящееся к группе гиперсомний. Клиническая картина этого расстройства характеризуется повышенной дневной сонливостью и приступами засыпаний в дневное время, приступами снижения или полной потери мышечного тонуса при сохранности сознания (катаплексия), галлюцинациями при засыпании и пробуждении, нарушениями ночного сна в форме инсомнии. Сочетание и степень выраженности симптомов нарколепсии могут быть различными, но главным симптомом заболевания является избыточная сонливость, возникающая в неподходящее время. По признаку наличия или отсутствия в клинической картине нарколепсии приступов катаплексии выделяют нарколепсию 1-го типа (с катаплексией) и 2-го типа (без катаплексии). С современных позиций основой этиопатогенеза нарколепсии 1-го типа считается дегенерация специфических (орексиновых) нейронов в гипоталамусе вследствие развития аутоиммунного поражения без четко выявленного провоцирующего фактора. Причину развития нарколепсии 2-го типа установить на настоя-

щий момент не удалось, однако известны случаи перехода болезни 2-го типа в 1-й, но не наоборот. Кроме того, есть данные о генетической детерминированности нарколепсии. Например, у 95% пациентов с нарколепсией 1-го типа встречается ген *HLA DQB1*0602*, в то время как в общей (здоровой) популяции он обнаруживается только у 20%.

Несмотря на достаточно характерные симптомы (так называемая «нарколептическая пентада») и, как правило, отсутствие признаков поражения нервной системы, для подтверждения диагноза «нарколепсия» необходимо проведение полисомнографии с последующим множественным тестом латентности ко сну. Этот тест позволяет количественно определить степень выраженности дневной сонливости (при нарколепсии среднее время засыпания во время укладывания днем составляет 8 мин и менее) и наличие феномена раннего (в пределах 15 минут после засыпания) начала фазы сна с быстрыми движениями глаз (ФБС) не менее чем в 2 из 5 засыпаний. Также для диагностики нарколепсии используется определение антигенов комплекса гистосовместимости HLA-DR2, HLA DQB1*0602, а также опреде-

ление уровня гипокретина-1 в цереброспинальной жидкости.

Способов излечения этого заболевания в настоящее время неизвестно [1]. Предполагают, что своевременное начало иммуносупрессивной терапии может предотвратить массивное повреждение гипокретинных нейронов в дебюте нарколепсии.

Считается, что первыми, кто описал заболевание, были Карл Фридрих Отто фон Вестфаль (1877) и Жан Батист Желино (1880) [2, 3]. Вестфаль в описании нарколепсии особое внимание уделял феномену катаплексии и предполагал эпилептическую природу болезни, а Ж.Б. Желино подробно описал атаки сна с провоцирующими триггерами и ввел термин «нарколепсия»

(греч.: narke — оцепенение, сон; lepsis — взятие), рассматривая нарколепсию как форму невроза.

В России первое клиническое описание этого заболевания появилось в 1895 г. в журнале «Врач» [4]. Оно было выполнено П.А. Лоциловым в клинике великого русского невропатолога и нейрогистолога, а также одного из основоположников нейрохирургии Л.О. Даркшевича в Казани. Доктор П.А. Лоцилов описал 4 случая нарколепсии, 2 из которых возникли у пациентов с истерией, а 2 других — изолированно от каких-либо других неврологических расстройств (рис. 1).

Представляем описание автором случая, как он считал, нарколепсии с истерией.

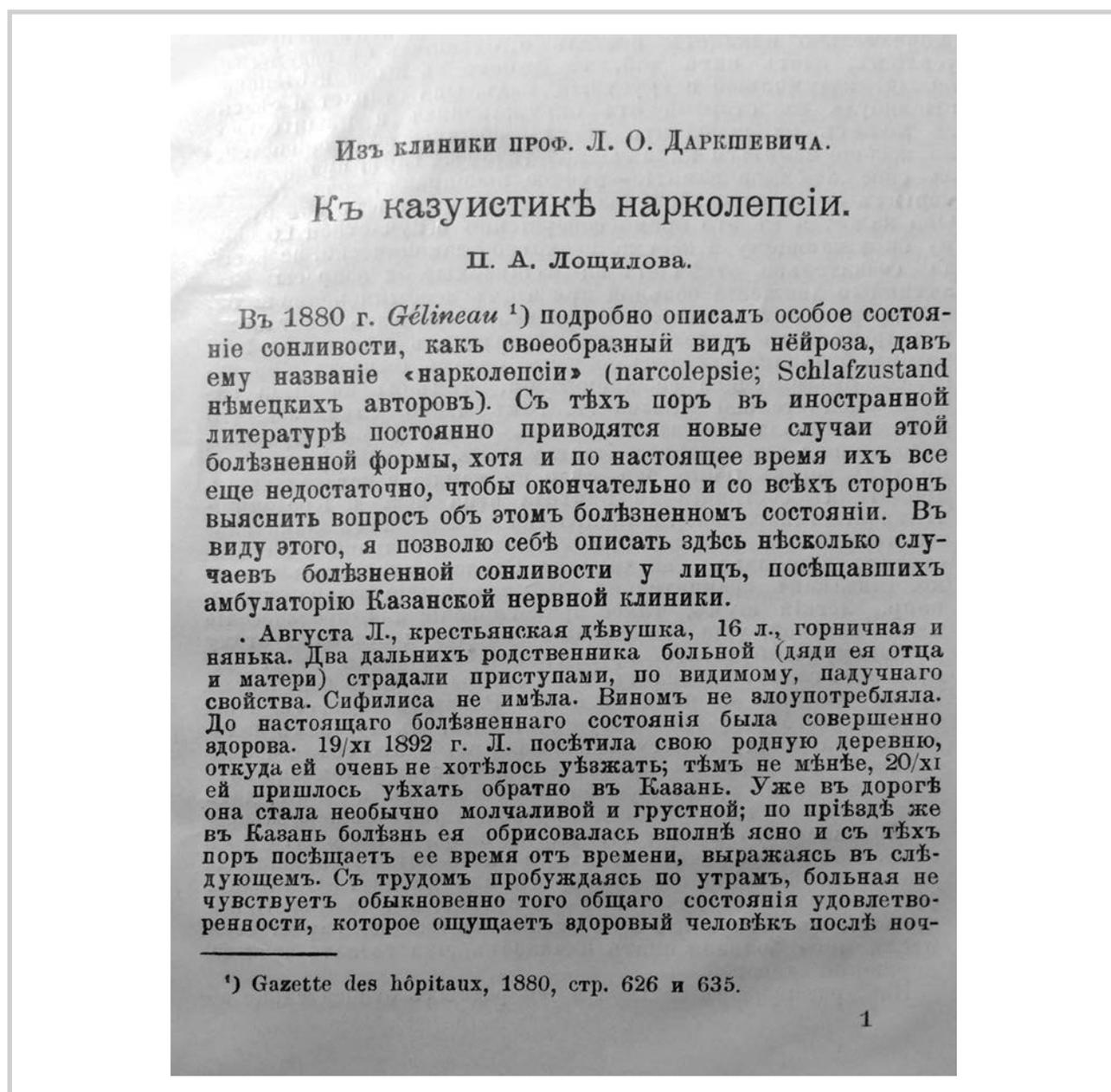


Рис. 1. Первое описание случая нарколепсии в России, сделанное доктором П.А. Лоциловым.

Мальчик 12 лет, с судорожными приступами в семейном анамнезе. За последние 6 лет у него были 5 раз судорожные приступы с потерей сознания, продолжавшиеся по 1—2 нед и заканчивающиеся состоянием сонливости. Перед каждым таким приступом у больного появлялись предвестники (головная боль, дремота и урчание в животе), пациент искал место, где можно лечь, и у него появлялись клонические судороги с полной потерей сознания. Больной поднимал руки и ноги вверх, делал ими различные движения, сгибал и разгибал их в локтевых и коленных суставах, приводил их за спину. Голову пациент старался опустить с кровати, плотно сомкнув веки и стиснув зубы. Все туловище вытягивалось, загибаясь дугою назад. Язык никогда не прикусывался. Припадок длился 1—2 ч, оканчивался сам, потом вновь начинался, так что за день их могло быть около 5, в последующие дни частота и интенсивность судорог уменьшались, сменяясь непреодолимо потребностью ко сну. Эти дни пациент постоянно дремал, а иногда и совсем засыпал, но не более чем на несколько минут. Такой сон случался за занятиями, во время урока с домашним учителем. Подобные приступы возникали у ребенка с периодичностью от половины года до полутора лет. Со слов родителей, начались подобные приступы после сильного испуга (пожар у соседей). Объективно отклонений в соматической и неврологической системе не обнаружено. Пациенту были назначены холодные обтирания, гальванизация позвоночника и образ жизни без умственного переутомления, на фоне чего за 10 мес наблюдения приступов не наблюдалось.

Ниже приведен пример описания П.А. Лощиловым пациента с предполагаемой нарколепсией без истерического расстройства.

Крестьянка 16 лет, горничная и нянька, два ее дяди страдали приступами предположительно падающего свойства. Сифилиса не было. После отъезда из деревни в Казань, откуда пациентка очень не хотела уезжать, стала страдать сложностью просыпания утром, отмечает отсутствие чувства высыпания после ночного сна, низкую работоспособность и полудремотное состояние в течение дня (движения медленны, вялы и не точны, не может вышивать), которые периодически сменяются сном. Пациентка могла уснуть при подметании пола, опершись на метлу, или, идя по делам, сесть посреди двора и уснуть до прихода отца. Слабый раздражитель в виде легкого шума, тихого прикосновения или произнесения ее имени пробуждает ее. Пациентка не помнит, что происходит с ней в моменты сна. Такое состояние пациентки длится обычно около недели, а затем проходит. К моменту обращения в клинику у пациентки было 4 периода подобной сонливости, каждый раз провоцируемые грустным настроением после возвращения из родной деревни. Объективно

признаков патологии со стороны соматической или неврологической системы не обнаружено. Пациентка получила лечение в виде раствора брома внутрь и гальванизации позвоночного столба, также ей было порекомендовано вернуться жить в родную деревню, после чего приступов сонливости больше не возникало.

Анализируя свои наблюдения [4], П.А. Лощилов соглашался с ранними выводами Ж.Б. Желино о том, что нарколепсию следует рассматривать как «самостоятельную совокупность болезненных припадков, за особый род невроза, бывающий и отдельно, и в связи с другими нервными заболеваниями». В свете современных представлений ни то, ни другое наблюдение не соответствуют клиническим критериям постановки диагноза «нарколепсия», а имитируют симптомы этого заболевания. В первом представленном случае речь, видимо, идет о конверсионном расстройстве, а во втором — о депрессивных эпизодах. Таким образом, нарколепсия в современном понимании П.А. Лощиловым не была описана, несмотря на то что именно он первым использовал этот термин.

В 1896 г. Ф.А. Рыбаков представил на заседании Общества невропатологов и психиатров Московского университета случай больного 18 лет, у которого приступы сонливости возникли после перенесенного брюшного тифа с частотой около 1—3 раз в день и продолжительностью от 5 до 60 мин (цит. по [5]). В этом случае также употреблялся термин «нарколепсия», однако с учетом современных данных такой ремиттирующий характер приступов сонливости позволяет скорее исключить, чем подтвердить возможность наличия именно нарколепсии у описанного больного.

В 1901 г. С.Я. Зельцер [6] доложил о 4 случаях нарколепсии, причем в 3 из них, по его мнению, нарколепсия была самостоятельным заболеванием. Доктор Зельцер пришел к следующим выводам: «1) непреодолимая внезапная сонливость может встречаться как самостоятельная болезнь; 2) как таковая, она развивается вдруг под влиянием радостных или — чаще — печальных душевных потрясений; 3) самостоятельная внезапная сонливость встречается большей частью у лиц с ограниченным умственным развитием; 4) внезапная сонливость вообще чаще встречается у истощенных теми или другими болезнями, быть может, как следствие подавленного душевного настроения, вызываемого сознанием тяжести болезни; 5) перемена обстановки и образа жизни должна благотворно влиять на ее течение».

Еще одним примером представлений о вторичном характере нарколепсии в «допавловскую эру» является описание доктором Н.Е. Кушевой [5] в 1903 г. в Саратовской губернской земской больнице случая постсифилитической нарколепсии.

Крестьянин, земледелец, 35 лет, женат, обратился в клинику с жалобами на сонливость, появившуюся

юся 2 года назад исподволь и постепенно усиливающуюся. В последнее время пришлось отказаться от работы. Какого-либо стрессового или травматического фактора указать не может. Сонливость наступает днем, приступами, от 5 до 8 в день; приступы продолжаются от 5 до 10 мин. Во время припадка сонливости больной ничего не видит и не слышит, закрывает глаза, сон сопровождается грезами. После приступа просыпается бодрым. Удержаться от желания спать не может. Приступы летом бывают чаще. Ночной сон нормальный, но иногда бывает бред. Летом может уснуть во время кошения травы, роняя косу. За обедом засыпает и не может удержать ложку. В церкви засыпает и не может простоять всей службы. Три года назад в течение месяца боль в носовой полости и носовых костях, после чего отметил искривление носовой перегородки. В прошлом году появились язвы на теле, оставившие рубцы. Когда заразился сифилисом, указать не может. На половых органах язв никогда не было. Примерно через год от появления сонливости у больного отнялись правая рука и нога, а также язык. Спустя 3 нед, на фоне употребления йодистого калия симптоматика регрессировала. Объективно: соматических и неврологических нарушений не выявлено; пигментированные старые рубцы на правой руке и левой голени. В носовых полостях гиперемия, гипертрофия слизистой оболочки, полипы, изменение формы носа. На фоне терапии йодистым калием и двуиодистой ртутью на протяжении 2 мес отмечалось значительное урежение приступов сонливости.

Доктор Н.Е. Кушева отмечала, что в наблюдаемом случае можно подтвердить связь сифилиса с нарколепсией, поскольку сонливость появилась после начала сифилиса, не было выявлено никаких иных патологий, и частота приступов на фоне противосифилитического лечения значительно сократилась. В целом на основании описанных на тот момент случаев заболевания Н.Е. Кушева предлагала разделить нарколепсию на самостоятельную и симптоматическую. По предположению врача, последняя возникает чаще и «находится в связи с нервными и конституциональными болезнями» (речь идет, скорее всего, об истерии; *прим. авт.*) [5]. Случай, представленный Н.Е. Кушевой, в большей степени, чем наблюдение доктора П.А. Ложилова, может претендовать на роль первого клинического описания нарколепсии в России. При этом вопрос «Так ли это на самом деле?» остается нерешенным. Не характерным для клиники нарколепсии в данном случае являются слишком большая частота приступов засыпаний, их императивный характер и очень короткая продолжительность. Также нет упоминания о катаплексии, что при такой выраженности заболевания должно быть высоковероятным.

Большой интерес к патофизиологии нарколепсии как к яркому проявлению расстройства деятель-

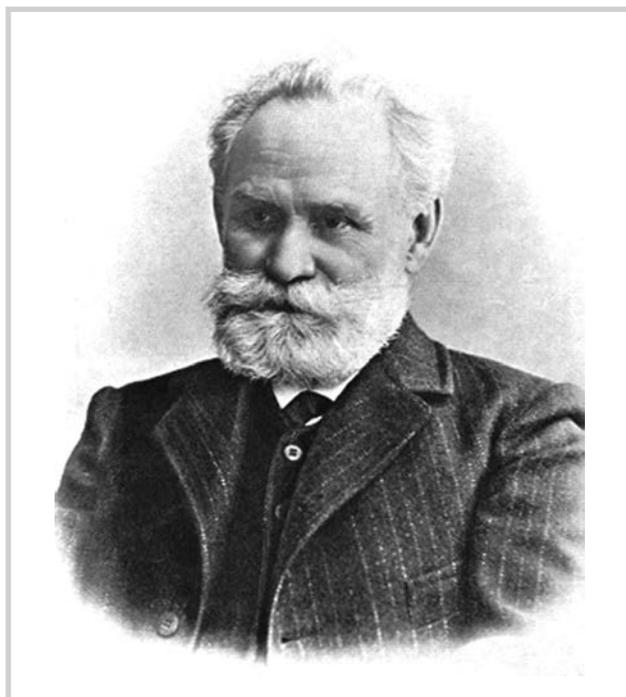


Рис. 2. Иван Петрович Павлов.

ности функциональных систем мозга проявлял классик физиологии И.П. Павлов (рис. 2). В протоколах знаменитых «павловских сред» запечатлено высказывание великого физиолога о нарколепсии: «Я представляю себе, что это есть изолированное заболевание, но только тормозного характера». Что имел в виду нобелевский лауреат? Для того чтобы ответить на этот вопрос, следует вспомнить, что рассуждая о сонливости и сне у собак в процессе выработки условных рефлексов, И.П. Павлов говорил: «торможение и сон — это одно и то же» [7]. Таким образом, и сон, и нарколепсия по Павлову являются проявлением торможения, только при нарколепсии торможение не охватывает все центры, необходимые для полноценного, нормального сна, и развивается «парциальная сонливость». Кроме того, ученые «павловской» школы рассматривали нарколепсию как «торможение деятельности всех анализаторов в коре, кроме двигательного», предположительно вызываемое недостатком необходимых для нервных клеток питательных веществ. Так объяснялось продолжение движения в случае, если в этот момент происходил приступ патологической сонливости (то, что сейчас называют автоматическим поведением; *прим. авт.*). Страдающие нарколепсией рассматривались как люди со слабой, быстро истощающейся при работе нервной системой, что требует немедленного восстановления, которое воплощается в приступе сна. С этих позиций объяснялась подверженность нарколепсии молодых людей, т.е. лиц, подверженных «недостаточности нервной системы»

(термин И.П. Павлова), и, соответственно, объяснялось, почему это состояние в зрелом возрасте может самопроизвольно пройти (по современным представлениям — не может; *прим. авт.*). Физиолог отмечал 3 этапа сна у больных нарколепсией при приступе: опускание век, сонливость и полный сон. Причем при положительном эффекте лечения он отмечал исчезновение этих фаз в обратном порядке.

Не менее захватывающим было объяснение великим русским физиологом другого симптома нарколепсии — катаплексии, которая, по Павлову, является результатом отрицательных индукционных взаимодействий функциональных систем мозга, чаще на фоне эмоционального стимула (смеха), приводящих к торможению изолированной двигательной системы при сохранности деятельности всех анализаторов и к «функциональному параличу». В своем труде «Лекции о работе больших полушарий головного мозга» И.П. Павлов описывал этот феномен следующим образом: «...заторможенная деятельность только больших полушарий, но торможение не спустилось ниже на центры, заведующие уравновешиванием, установкой тела в пространстве». Это представление великого физиолога противоречит современному пониманию развития механизма атонии поперечно-полосатых мышц при приступе катаплексии, которая рассматривается как «вторжение» характерного для ФБС феномена мышечной атонии в состоянии бодрствования, при этом весь механизм обеспечения этой атонии реализуется на уровне ствола, а не полушарий головного мозга.

При всей внешней схожести с истерией в «павловское» время нарколепсию не рассматривали как функциональное заболевание, как это считал в своем первом описании Ж.Б. Желино. И.П. Павлов, обсуждая пациента, у которого нарколепсия возникла после пережитого сильного стресса, прямо говорил, что «это не истерия» (цит. по «Павловские среды. Отдельные случаи заболевания по материалам нервной клиники. Нарколептика. 13 декабря 1933 г., с. 147—153»). Следующее высказывание И.П. Павлова можно рассматривать как обобщение его представлений о нарколепсии: «Когда болезнь отделяет все анализаторы полушария специально от двигательного анализатора, то мы имеем припадки нарколепсии, когда же в силу индукции отношения меняются на обратные, то случается катаплексия».

Помимо «слабости» нервной системы, И.П. Павлов рассматривал ограничение мозгового кровообращения как одну из возможных причин нарколепсии. Так, случаи патологической сонливости у собак, которым перерезали *aa. carotidis* и *vertebralis*, определялись им как «экспериментальная нарколепсия».

На основании возбuditельно-тормозной концепции развития нарколепсии разрабатывались и методы лечения этого состояния. Для этого применя-

лась комбинация солей брома с кофеином. В первое время пытались использовать два эти агента раздельно, что, по мнению исследователей, давало положительный, но не всегда продолжительный эффект, поэтому в дальнейшем было предложено использовать комбинацию свойств этих веществ, основываясь на характерном для физиологической школы того времени представлении, что бром обеспечивает торможение, а кофеин — возбуждение нервной системы. Эти средства применяли совместно, предполагая, что их одновременный эффект может нормализовать работу головного мозга, как писал И.П. Павлов, «бром накапливает то, что надобно для положительного эффекта кофеина». Также для лечения нарколепсии И.П. Павлов предлагал сам сон как средство восстановления притока питательных веществ в мозг и уменьшения повышенной утомляемости полушарий головного мозга [8—10].

В годы, следовавшие после смерти великого русского физиолога, изучению нарколепсии уделялось значительное внимание. Следует отметить публикации по этому вопросу Е.Л. Вендеровича (1923, 1933, 1936), С.Н. Давиденкова (1937), Н.А. Крышовой (1935), Р.А. Ткачева (1933), Л.Я. Немлихера (1933, 1935, 1939), С.Л. Левина (1955, 1959); а также оригинальные исследования на основании большого количества наблюдений, проведенные М.И. Сандромирским (1954) на материале 54 больных, А.И. Ватулиной (1952) — на 27, Е.А. Карапетян (1963) — на 90, Н.Н. Яхно (1970) — на 25, И.Н. Ушаковой (1976) — на 84, А.М. Вейном (1964) — на 110, М.С. Муртазаевым (1982) — на 28, В.М. Разумовым (1986) — на 19, А.К. Новицкой (1991) — на 14 пациентах с нарколепсией.

Российские ученые «постпавловской» эры продолжали исследования в области этиологии и патогенеза нарколептического синдрома. Рассматривались как генетические факторы развития этого заболевания, так и влияние внешних вредных воздействий на его возникновение. И если точную причину нарколепсии в силу ограниченности методического аппарата той поры определить не удалось (поскольку гипокретининовая система мозга до 1998 г. не была известна), то получилось, по крайней мере, выявить многочисленные провоцирующие факторы, связанные с этим заболеванием.

Много внимания уделил изучению нарколепсии выдающийся русский невролог и нейроморфолог, проф. Е.Л. Вендерович. Российским врачам он известен по патологическому кистевому рефлексу Россолимо—Вендеровича и моторному ульнарному дефекту, или признаку Вендеровича. Основой его статей был вопрос этиологии нарколепсии. Проф. Е.Л. Вендерович обнаруживал и регистрировал случаи нарколепсии экзогенного происхождения при малярии, рассеянном склерозе, черепно-мозговой травме, реакции на противотифозные прививки и

особенно при эпидемическом энцефалите. Такие случаи нарколепсии он предпочитал называть нарколептическим синдромом и утверждал, что чаще всего патологическая сонливость принадлежит именно к этой этиологической группе, в то время как генетически детерминированную, или «ингерентную», нарколепсию он полагал достаточно редким заболеванием.

В целом ученый высказывал сомнение в «самостоятельности» нарколептического синдрома и полагал, что он патогенетически связан с влиянием преимущественно экзогенных «болезнетворных агентов». Более чем за 70 лет до получения первых данных об ассоциации дегенеративного процесса в гипокретиновых нейронах гипоталамуса с аутоиммунной реакцией, проф. Е.Л. Вендерович приписывал большую роль в патогенезе нарколепсии перенесенным скрытым нейроинфекциям, называя их «этиологической альфой и омегой нарколептического синдрома» и указывая в качестве доказательств-аналогий, например, случаи энцефалитического паркинсонизма без острой инфекционной симптоматики. По мнению Вендеровича, важным моментом, определяющим, какого рода клиническая картина при такой нейроинфекции будет превалировать, служит топография инфекционного процесса в головном мозге. При поражении мезэнцефалона разовьется паркинсонизм, а при страдании диэнцефалона — нарколептический синдром. Тем не менее Евгений Леонидович отмечал наличие у пациентов с нарколептическим синдромом и предрасположенности, которая является не обязательно наследственной, а может быть приобретенной в течение жизни (возможно, в форме «неких свойств крови» и/или изменений после перенесенных инфекций), т.е. по сути экзогенной (что вполне коррелирует с современными представлениями о заинтересованности HLA-системы и аутоиммунной агрессии в патогенезе нарколепсии; *прим. авт.*) [11, 12].

Не обошел стороной тему нарколепсии и всемирно известный нейрогенетик и невролог С.Н. Давиденков (рис. 3). Вклад этого ученого в медицину и неврологию поистине сложно переоценить. Проф. С.Н. Давиденков впервые в мировой истории организовал медико-генетические консультации (1934—1935), разработал классификацию наследственных заболеваний нервной системы, выделил общие закономерности формирования ее нормальных и патологических вариаций, а также соотношения функциональной активности первой и второй сигнальных систем, что позволило переосмыслить многие органические заболевания; определил ведущую роль подвижности нервных процессов в патогенезе неврозов, описал лопаточно-перонеальную амиотрофию (1928), дистоническую миоклонию (1936), двухволновый вирусный энцефалит (1952) и неврологическое осложнение гриппа (1951) [13].



Рис. 3. Сергей Николаевич Давиденков.

Нарколепсию С.Н. Давиденков рассматривал в рамках концепции И.П. Павлова как проявление частичного «дробного» сонного торможения, при котором неполное торможение не захватывает двигательный анализатор, что и приводит к собственно приступу засыпания. Помимо «чистых» форм нарколепсии, он выделял симптоматическую нарколепсию, которая, как правило, не сопровождается катаплексией и является проявлением какого-либо другого расстройства: опухоли головного мозга, нейросифилиса, эпидемического энцефалита, артериосклероза, полицитемии. Кроме того, С.Н. Давиденков обращал внимание на атипичные симптомы нарколепсии, которые проявляются, например, катаплексией покоя, диссоциацией локализации мышечной слабости при катаплексии засыпания или пробуждения и т.д. Последний необычный симптом профессор описывал на примере нарколептика, полировщика мебели по профессии, работа которого была сопряжена с постоянным напряжением в руках, а помимо приступов непреодолимой сонливости, пациент предъявлял слабость в руках при засыпании и пробуждении, как будто руки буквально «засыпают раньше, а просыпаются позже». «Когда больной просыпается утром, он чувствует себя «совершенно разбитым» и еще долго, в течение нескольких десятков минут, ощущает слабость в руках и должен их растирать, и только после умывания холодной водой чувствует себя более бодрым и уже вполне владеющим движениями рук... Больной ложится в постель, и еще он не заснул, как замечает, что «руки уже спят», и ему очень трудно делать ими

какие-нибудь движения, и только потом он по-настоящему засыпает» (цит. по [14]).

Объясняя такую необычную катаплексию, С.Н. Давиденков вспоминает учение Павлова, в частности опыты по торможению у собак. И.П. Павлов отмечал последовательное постепенное торможение отделов двигательной коры и контролируемых ими групп мышц в зависимости от времени и степени их напряжения и считал, что «торможением раньше захватывается то, что перед надвигающейся гипнотизацией сильнее работало». Лечить больных нарколепсией Сергей Николаевич Давиденков также, как и И.П. Павлов, предлагал бромидами (для «правильной концентрации тормозного процесса»), эфедрином, фенамином и кофеином (для уменьшения дневной сонливости), водолечением, лечебной физкультурой, сонотерапией (лечение сном). Последний метод основывался на теории об улучшении функций корковых клеток при удлинении сонного торможения [14].

Ученик И.П. Павлова М.И. Сандомирский [15] в своей работе отталкивался от павловского понимания нарколепсии, однако считал значимым в патогенезе нарколепсии влияние экзогенных вредных факторов (опухоль головного мозга, сифилис, эпидемический энцефалит, малярия, рассеянный склероз, полицистемия, черепно-мозговая травма, склероз сосудов головного мозга) на нервную систему, ведущих к ее ослаблению. Следуя традиции «павловской» научной школы, он полагал, что сам гиперсомнический синдром при нарколепсии возникает в результате суммации повседневных, несильных раздражений, которые у функционально слабых нейронов коры приводили к запредельному торможению и сну как охранной, защитной реакции. С позиции автора, сон в данной ситуации является частичным, а торможение распространяется только по коре больших полушарий и не спускается на нижележащие отделы головного мозга. Катаплексию с этой точки зрения он рассматривал как запредельное изолированное торможение двигательных областей коры в результате одного сверхсильного внезапного раздражения (на фоне эмоций; *прим. авт.*).

Другой представитель «павловской» школы Е.А. Карапетян в большой работе [16], основанной на данных обследования 90 больных, среди причин нарколепсии указывала преобладание инфекционного (грипп, энцефалит, тиф) и травматического факторов. Е.А. Карапетян предложила включить в симптоматику нарколепсии нарушения вегетативных, висцеральных и обменных функций: изменение трофики костей черепа, низкое артериальное давление, ожирение, импотенцию, нарушение менструального цикла, нарушение углеводного обмена, лимфоцитоз, дисфункцию желудочно-кишечного тракта, что расценивалось как проявление нарушения корково-подкорковых взаимоотношений (что далее

рассматривалось в свете концепции «гипоталамического синдрома»). Также она отмечала, что сновидения больных нарколепсией отличаются яркостью, эмоциональной насыщенностью и стереотипией.

В диссертационной работе И.Н. Ушаковой [17], опубликованной в 1976 г. и посвященной экспертизе нетрудоспособности и реабилитации больных нарколепсией, была продемонстрирована значительная социальная отягощенность этим заболеванием. По данным ее исследования, 77% больных с диагнозом нарколепсии являются инвалидами, что определяет это заболевание в качестве противопоказания ко всем водительским профессиям и видам труда, связанным с безопасностью движения транспорта, к работе «с постоянным напряжением памяти, внимания, со значительным эмоциональным воздействием, в ночную смену ... тяжелым физическим трудом». Было доказано, что профессиональная активность больных нарколепсией существенно лимитирована, что подчеркивало актуальность проблемы этого заболевания.

А.И. Ватулина [18], проводя свою работу под руководством Е.Л. Вендеровича, стремилась расширить представления клиницистов о семиотике, этиологии, патогенезе и лечении нарколепсии. В частности, к известным типичным проявлениям нарколепсии Ватулина прибавляла минимальный центральный гемипарез, который наблюдался у 20 из 24 пациентов, что свидетельствовало в пользу органической природы заболевания. В основе патогенеза нарколепсии, по мнению автора, лежало повреждение гипоталамической области экзогенными факторами (существование идиопатической и наследственной нарколепсии ставилось под сомнение), нарушающее поступление импульсов от внутренней среды организма к коре больших полушарий. В то же время эпизоды дневных засыпаний рассматривались в соответствии с воззрениями И.П. Павлова как проявление недостаточности тонуса коры больших полушарий с преобладанием тормозного процесса, катаплексия — как проявление частичного торможения двигательного анализатора на фоне эмоций (сверхмаксимальное раздражение клеток двигательного анализатора), а катаплексия пробуждения — как «выраженная задержка освобождения торможения двигательного анализатора после сна». В качестве эффективного лечения предлагалась сонотерапия, которую еще И.П. Павлов рекомендовал использовать для нормализации процессов торможения и которая рассматривалась в качестве эффективного способа восстановления функции коры больших полушарий. Интересно, что этот метод лечения используется и сейчас в рамках так называемых «запланированных засыпаний» как форма поведенческой терапии нарколепсии.

Новый этап подхода к проблеме нарколепсии, позволивший отказаться от традиционного «пав-

ловского» понимания этого состояния как несвоевременного торможения коры головного мозга, связан с формированием концепции гипоталамического синдрома — симптомокомплекса, при котором эмоциональные и когнитивные нарушения рассматриваются в ассоциации с нейроэндокринными расстройствами. Появление этой концепции было инициировано работами Вальтера Гесса по изучению роли межучного (промежучного) мозга. Продолжая развитие идей Гесса в неврологии, российские ученые сконцентрировались на так называемых неспецифических нарушениях неврологических функций (под этим подразумевалось отсутствие признаков поражения моторных, чувствительных или сенсорных, т.е. специфических нервных путей; *прим. авт.*). Одним из ведущих коллективов в СССР, работавших в этом направлении, были ученые Лаборатории по изучению нервных и гуморальных регуляций акад. Н.И. Гращенкова. Сон изучался как состояние, неразрывно связанное с различными аспектами деятельности гипоталамической области. В связи с этим при расстройствах сна усилия ученых были направлены на выявление признаков других нарушений функции гипоталамуса. Современные представления о начале нарколепсии как локального аутоиммунного поражения диэнцефальной области (своего рода «диэнцефалита») позволяют вспомнить о первых работах российских ученых, проводившихся в этом направлении.

В связи с новой концепцией развития патологического процесса при нарколепсии важно вспомнить имя акад. А.М. Вейна (**рис. 4**), который внес существенный вклад в изучение нарколепсии в России. Им были описаны клинические особенности 110 пациентов с этим заболеванием. В диагностике нарколепсии Вейн основывался на понятии «нарколептической пентады», предложенной им в 1966 г. В нее входят приступы дневных засыпаний, катаплексия, нарушение ночного сна, гипнагогические галлюцинации и катаплексия пробуждения/засыпания. По данным автора, полный набор «пентады» встречался достаточно редко (в 6% случаев), обычно имело место то или иное сочетание ее компонентов. А.М. Вейн подробно описал главный (и в 15% случаев единственный) симптом нарколепсии — пароксизм дневных засыпаний, который является ядром заболевания, характеризуется императивностью возникновения, проявлением в неадекватной обстановке, неглубоким обратимым сном. Важно отметить, что акад. А.М. Вейн относил к проявлениям нарколептического синдрома также некоторые эндокринные (ожирение, гипогонадизм, нарушение углеводного обмена), вегетативные (брадикардия, артериальная гипотония) и органические неврологические симптомы (паркинсонизм, пирамидная недостаточность, глазодвигательные нарушения), которые вместе с «пентадой» указывают на пораже-

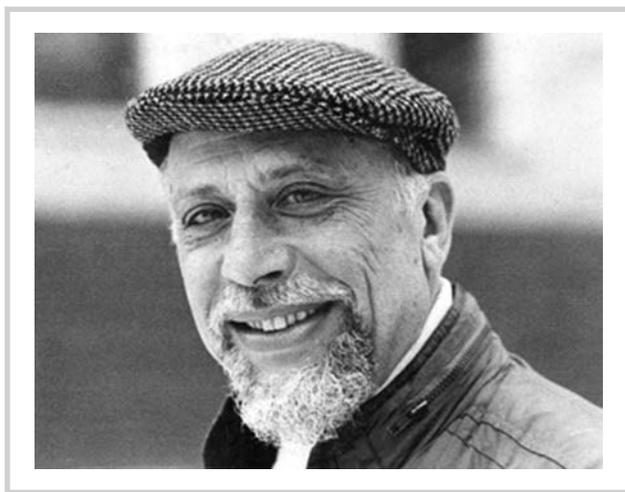


Рис. 4. Александр Моисеевич Вейн.

ние мезенцефально-диэнцефальной области головного мозга [19].

В связи с появлением в Советском Союзе электроэнцефалографических комплексов и принятием международным сообществом в 1968 г. «Стандартизованной терминологии и руководства по расшифровке стадий сна» А. Рехтшаффена и Э. Кейлса, исследования больных нарколепсией в нашей стране перешли с клинического на нейрофизиологический уровень, а результаты работ выявили при этом заболевании признаки поражения срединно-стволовых структур головного мозга, связанных с областью гипоталамуса.

В работе сотрудника лаборатории А.М. Вейна, в будущем тоже академика, Н.Н. Яхно [21] было высказано предположение, что к развитию нарколепсии приводит нарушение динамического взаимоотношения между системами бодрствования, «медленного сна» и «быстрого» сна как вследствие первичного нарушения функции каждой системы, так и координации между ними. «Имеющиеся в норме динамические взаимоотношения между ними (системами; *прим. авт.*) с доминированием бодрствования или сна в соответствующие периоды суточного цикла, сказываются нарушенными вследствие как первичных расстройств в каждой из этих систем, так и, главным образом, поломки координирующих аппаратов, регулирующих соотношения внутри цикла бодрствование—сон. Степень указанных нарушений находит свое проявление в форме заболевания и тяжести клинической картины» (цит. по [21]). В дальнейшем эта идея получила блестящее экспериментальное подтверждение в результате открытия К. Сейпером [20] и П. Люппи гипокретинового механизма, регулирующего чередование фаз сна. Большое внимание в работе Н.Н. Яхно [21] было уделено клинико-полиграфическому анализу заболевания, вследствие чего были продемонстрированы увеличение у больных нарколепсией общей

длительности суточного сна, существенные нарушения количественной представленности обеих фаз сна и их внутренней организации (что рассматривалось как диссоциация фазических и тонических компонентов сна).

Роль нарушения гипоталамического механизма регуляции деятельности нервной системы обсуждалась в работе другого сотрудника этой лаборатории — В.М. Разумова. В ней утверждалось, что «весь симптомокомплекс полисимптомной нарколепсии обусловлен относительным функциональным преобладанием эволюционно более древнего ретикуло-гипоталамо-лимбического уровня интеграции процессов активации и деактивации над эволюционно молодым таламо-полушарным уровнем, что приводит к нарушению интегративной деятельности неспецифических систем мозга и свидетельствует в пользу диссоциации системы интеграции цикла бодрствования — сон как основы патогенеза нарколепсии». Таким образом, функциональный распад данного цикла рассматривался как процесс, обратный его эволюции в онто- и филогенезе. В качестве доказательства теории приводились следующие аргументы: несоответствие организации цикла бодрствования — сон задачам целостного интегративного поведения, уменьшение непрерывных периодов бодрствования и сна, сужение диапазонов уровней бодрствования, снижение синхронизирующих влияний в фазе медленного сна (ФМС) при относительно избыточном автономном функционировании системы быстрого сна и его отдельных компонентов [22].

В работе М.С. Муртазаева [23] было предложено в качестве дифференциальной диагностики полисимптомной и моносимптомной нарколепсии использовать показатели полиграфического исследования дневных засыпаний и ночного сна больных. Так, например, преждевременное появление быстрого сна и преимущественная представленность этой фазы сна во время дневных засыпаний характерна для полисимптомной нарколепсии, тогда как засыпания при моносимптомной нарколепсии представлены 1-й и 2-й стадиями ФМС. Кроме того, нарушение организации и структуры ночного сна при полисимптомной нарколепсии проявляется избыточной представленностью ФБС, редукцией 4-й стадии ФМС, выраженными активационными сдвигами в течении сна. Полисимптомная нарколепсия в настоящее время рассматривается как нарколепсия 1-го типа, и действительно, при ней более выражена дефектность механизмов регуляции быстрого сна. М.С. Муртазаев для лечения нарколепсии впервые применил оксипутират натрия (в 1982 г.,

за 12 лет до того, как FDA зарегистрировало первое исследование этого препарата в качестве лекарственного средства при нарколепсии; *прим. авт.*). Использование препарата у больных нарколепсией улучшало ночной сон и иногда приводило к снижению частоты и интенсивности дневных засыпания [23].

В одном из последних российских исследований (к сожалению, это было в 1991 г.), посвященных нарколепсии, — работе врача-психиатра А.Н. Новицкой [24], полисимптомная нарколепсия была отнесена к кругу заболеваний, сопровождающихся формированием психоорганического синдрома в форме астенического (57%), эксплозивного (36%) и эйфорического вариантов (7%). Состояния с расстройством восприятия, возникающие у больных нарколепсией при засыпании и при пробуждении (гипнагогические галлюцинации), рассматривались А.Н. Новицкой в рамках онейрического синдрома. В качестве средств лечения больных в исследовании использовались трициклические антидепрессанты имипрамин и дезипрамин, а также цефедрин, ингибиторы моноаминоксидазы, неспецифические стимуляторы растительного происхождения (препараты женьшеня) с положительной динамикой в виде уменьшения приступов дневных засыпаний и катаплексии. В качестве средства улучшения ночного сна применялся 5% оксипутират натрия, использование которого сопровождалось положительным эффектом.

Таким образом, нарколепсия была описана в России почти сразу после первого описания европейскими специалистами (с разницей лишь в 15 лет). Представления российских ученых о причинах, патогенезе и подходах к лечению нарколепсии развивались параллельно и аналогично мировым, в чем-то повторяя, а где-то даже их опережая (павловское понимание нарколепсии, гипоталамическая концепция нарколепсии А.М. Вейна, применение оксипутирата натрия в качестве средства лечения). Возрастающие материало- и трудоемкость исследований в области нейронаук в условиях сокращения финансирования не позволили российским ученым удержаться в лидерах в вопросах осмысления механизмов развития нарколепсии. Тем не менее традиционно высокий уровень клинического мышления, свойственный российским специалистам, позволяет надеяться на их участие в раскрытии новых аспектов этого заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Slowik JM, Yow AG. *Narcolepsy*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
- Westphal C. Eigentumliche mit Einschlafen verbundene Anfälle. *Arch Psychiat Nervenkr*. 1877;7:681-683.
- Gelineau J. De la narcolepsie. *Gazette des Hopitaux (Paris)*. 1880;53:635-637.
- Лошилов П.А. К казуистике нарколепсии. *Врач*. 1895;24:673-674. [Loschilov PA. The case of narcolepsy. *Vrach*. 1895;24:673-674 (In Russ.)].
- Кушева Н.Е. *Случай нарколепсии*. М.: Т-во тип. А.И. Мамонтова; 1903. [Kusheva NE. *The case of narcolepsy*. M.: T-vo tip. A.I. Mamontova; 1903. (In Russ.)].
- Зельцер С.Я. К казуистике внезапной непреодолимой сонливости (нарколепсия). *Врач*. 1901;10:293-295. [Zeltser SYa. The case of sudden irresistible drowsiness (narcolepsy). *Vrach*. 1901;10:293-295. (In Russ.)].
- Павлов И.П. *Проблема сна*. Киев: Госмедиздат УССР; 1953. [Pavlov IP. *Sleep problem*. Kiev: Gosmedizdat USSR; 1953. (In Russ.)].
- Павлов И.П. *Павловские среды*. Протоколы и стенограммы физиологических бесед. Том I. М.—Л.: Академия наук СССР; 1949. [Pavlov IP. *Pavlov's wednesday*. Protocols and transcripts of physiological conversations. Tom I. M.—L.: Akademija nauk SSSR; 1949. (In Russ.)].
- Павлов И.П. *Павловские среды*. Протоколы и стенограммы физиологических бесед. Том II. М.—Л.: Академия наук СССР; 1949. [Pavlov IP. *Pavlov's wednesday*. Protocols and transcripts of physiological conversations. Tom II. M.—L.: Akademija nauk SSSR; 1949. (In Russ.)].
- Павлов И.П. *Павловские среды*. Протоколы и стенограммы физиологических бесед. Том III. М.—Л.: Академия наук СССР; 1949. [Pavlov IP. *Pavlov's wednesday*. Protocols and transcripts of physiological conversations. Tom III. M.—L.: Akademija nauk SSSR; 1949. (In Russ.)].
- Вендерович Е.Л. *Этиология нарколептического синдрома Желино. Проблемы клинической и экспериментальной невропатологии и психиатрии*. Харьков; 1936. [Venderyovich EL. *Etiology of the Gelino narcoleptic syndrome*. *Problemy klinicheskoy i eksperimental'noy nevropatologii i psixhiatrii*. Kharkov; 1936. (In Russ.)].
- Вендерович Е.Л. Еще раз об этиологии нарколептического синдрома Geloneau. *Невропатология, психиатрия и психогигиена*. 1936;4:536-542. [Venderovich EL. Once again about the etiology of Geloneau narcoleptic syndrome. *Nevropatologiya, psixhiatriya i psikhogigiyena*. 1936;4:536-542. (In Russ.)].
- Петровский Б.В. *Большая медицинская энциклопедия*. Том 6, 3-е изд. 1974—1989. [Petrovsky BV. *Great Medical Encyclopedia*. Sovetskaya entsiklopediya. Volume 6, 3rd ed. 1974—1989. (In Russ.)].
- Давиденков С.Н. *Клинические лекции по нервным болезням*. Выпуск III. М.: Медгиз; 1957. [Davidenkov SN. *Clinical lectures of nerve diseases*. Issue III. M.: Medgiz; 1957. (In Russ.)].
- Сандомирский М.И. *Нарколепсия и ее патофизиологическая сущность в свете учения И.П. Павлова*. Дис. ... д-ра мед. наук. Л. 1954. [Sandomirsky MI. *Narcolepsy and its pathophysiological entity in the light of the teachings of I.P. Pavlov*: Dis. ... d-ra med. nauk. L. 1954. (In Russ.)].
- Карапетыан Е.А. *Нарколепсия*. Дис. ... д-ра мед. наук. Л. 1963. [Karapetyan EA. *Narcolepsy*: Dis. ... d-ra med. nauk. L. 1963. (In Russ.)].
- Ушакова И.Н. *Нарколепсия. Вопросы клиники, экспертизы трудоспособности, реабилитации больных*. Дис. ... канд. мед. наук. Л. 1976. [Ushakova IN. *Narcolepsy. The questions of symptoms, working capacity testing and rehabilitation of patients*: Dis. ... kand. med. nauk. L. 1976. (In Russ.)].
- Ватулина А.И. *К клинике, этиологии, патогенезу и лечению нарколепсии*. Дис. ... канд. мед. наук. Л. 1952. [Vatulina AI. *Symptoms, pathogenesis and treatment of narcolepsy*: Dis. ... kand. med. nauk. L. 1952. (In Russ.)].
- Вейн А.М. *Гиперсомнический синдром*. Дис. ... д-ра мед. наук. М. 1964. [Wein AM. *Hypersomnic syndrome*: Dis. ... d-ra med. nauk. M. 1964. (In Russ.)].
- Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001;24:726-731. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)02002-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)02002-6)
- Яхно Н.Н. *Нарушение бодрствования и сна при нарколепсии и пиквикском синдроме*. Дис. ... канд. мед. наук. М. 1970. [Yakhno NN. *Wakefulness and sleep disorder in narcolepsy and Pickwick syndrome*: Dis. ... kand. med. nauk. M. 1970. (In Russ.)].
- Разумов В.М. *Клинико-физиологическое исследование нарушений цикла бодрствование—сон при нарколепсии (эволюционный подход)*. Дис. ... канд. мед. наук. М. 1986. [Razumov VM. *Clinical and physiological study of wake-sleep cycle in narcolepsy (an evolutionary approach)*: Dis. ... kand. med. nauk. M. 1986. (In Russ.)].
- Муртазаев М.С. *Клинико-физиологический анализ и вопросы терапии нарколепсии и идиопатической гиперсомнии*. Дис. ... канд. мед. наук. М. 1982. [Murtazaev MS. *Clinical and physiological analysis and treatment of narcolepsy and idiopathic hypersomnia*: Dis. ... kand. med. nauk. M. 1982. (In Russ.)].
- Новицкая А.К. *Психопатологические особенности больных с гиперсомническим синдромом*. Дис. ... канд. мед. наук. М. 1991. [Novitskaya AK. *Psychopathological features of patients with hypersomnic syndrome*: Dis. ... kand. med. nauk. M. 1991. (In Russ.)].

<https://doi.org/10.17116/jnevro201811842139>

Наукометрический анализ материалов 10 всероссийских конференций «Актуальные вопросы сомнологии» (1998—2016)

А.В. ГОЛЕНКОВ^{1*}, М.Г. ПОЛУЭКТОВ²

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

В статье представлен наукометрический анализ материалов всероссийских конференций «Актуальные проблемы сомнологии» (I—X), проведенных в 1998—2016 гг. в Москве (8) и Санкт-Петербурге (2), с оценкой географических, отраслевых, научных показателей активности участников, а также многолетних трендов исследований в определенных направлениях.

Ключевые слова: сон, нарушения сна, наукометрический анализ, конференции.

A scientometric analysis of materials of 10 All-Russian conferences «Modern problems of somnology» (1998—2016)

A.V. GOLENKOV, M.G. POLUEKTOV

Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia; Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Objective. To analyze proceedings of the I—X Conferences «Modern problems of somnology». **Material and methods.** The authors have analyzed 888 abstracts from the abstract books of the conferences held from 1998 to 2016 in Moscow and Saint-Petersburg. The territorial, sectoral and scientific indicators of the activity of participants as well as longitudinal research trends were analyzed. Mathematical and statistical data analysis was carried out using the methods of descriptive statistics (95% confidence intervals) and χ^2 tests. **Results.** On average, 300 researchers from 6 countries and 14 regions of Russia participated in each conference, most from higher education (19), research (16) and medical (12) institutions. The highest number of publications were related to clinical somnology and sleep medicine (50% to different neurological conditions), the numeral material was included in 83% and statistical analysis was performed in 32.5%. A trend towards more active participation of research and medical institutions from all the country and involvement of new regions was observed. The interest to the clinical subjects, including treatment choices in sleep disorders as well as organizing aspects of sleep medicine, has been increasing. The number of studies on different aspects of sleep apnea has increased significantly as well. **Conclusion.** The features of scientific and clinical activity in the field of somnology presented in the materials of conferences are stable in terms of the institutional and territorial representation. It complies to international trends of research and clinical development. This allows better planning of the structure and main issues of the further conferences.

Keywords: sleep, sleep disorders, scientometric analysis, conferences.

Состояние сна привлекает внимание физиологов и клиницистов относительно малой исследованностью. Это позволяет надеяться, что изучение деятельности головного мозга и формирования патологических процессов именно в этом функциональном состоянии приведет к открытию новых аспектов деятельности живого организма и, как следствие, новых методов лечения известных заболеваний.

Появление современных молекулярно-генетических методов исследований привело к значительному прогрессу в этой области медицины за последние 20 лет. Были открыты орексин/гипокретининовая мозговая активирующая система, описан механизм лимфатического дренажа мозга во время сна, изучен феномен локального сна людей и животных, разра-

ботаны и выведены на рынок новые лекарственные препараты для лечения инсомнии и нарколепсии. Успехи мировой науки отражались и в работе отечественных сомнологов, которые создавали новые направления исследований и поводы для обсуждения их результатов [1—3]. С 1998 г. в Москве проводятся регулярные научно-практические конференции «Актуальные проблемы сомнологии», которые собирают на площадке Сеченовского университета ученых и врачей, занимающихся проблемами, связанными состоянием сна. Это мероприятие было инициировано выдающимся деятелем отечественной науки клиницистом-неврологом академиком А.М. Вейном и регулярно проводится силами сотрудников кафедры нервных болезней университета

в содружестве с другими академическими учреждениями. На конференциях с докладами по результатам своей работы выступают как руководители научных коллективов, так и аспиранты и студенты.

Цель работы — анализ содержания состоявшихся в течение последних 20 лет конференций «Актуальные проблемы сомнологии» с использованием наукометрических методов для изучения особенностей отечественной научной деятельности в области фундаментальной и клинической сомнологии, выделения наиболее востребованных направлений и оценки динамики научных исследований в этой области.

Материал и методы

Было проанализировано 888 публикаций — тезисов из сборников материалов всероссийских конференций «Актуальные вопросы сомнологии» (I—X), проведенных в 1998—2016 гг. В качестве критериев оценки использовался ряд показателей [4—7]. Математико-статистическая обработка осуществлялась с помощью описательной статистики (среднее значение — M , стандартное отклонение — σ , 95% доверительный интервал — 95% ДИ), критерия Пирсона (χ^2) для таблиц сопряженности 2×2 . За достаточный уровень достоверности принималось значение $p < 0,05$.

Результаты

Всероссийские конференции «Актуальные вопросы сомнологии» проводятся с участием отечественных и зарубежных специалистов (в среднем из 6 стран) (табл. 1). За все годы в них приняли участие ученые 18 стран, среди которых Украина, Узбекистан, Беларусь, Молдова, США, Франция и др. Российские регионы чаще всего представляли крупные города — Москва, Санкт-Петербург, Ростов-на-Дону, Воронеж, Екатеринбург, Иркутск, Казань,

Пермь, Ярославль, а в последние годы — также Барнаул, Тула, Чебоксары и др.

Среди учреждений, направлявших своих сотрудников на эти конференции, отчетливо лидировали научно-исследовательские институты Российской академии наук, медицинские вузы и медицинские организации (центры, лаборатории, лечебно-профилактические учреждения) (табл. 2). Из прочих вузов выделялись представители педагогического, психологического, философского профилей. В последние годы интерес к конференциям стали проявлять различные компании (акционерные общества, общества с ограниченной ответственностью), фонды (благотворительные), интернет-сайты и др.

В структуре тезисов материалов конференций на долю медицины сна пришлось 34,2%, клинической сомнологии — 26,5%, общей сомнологии — 24,3%, лечения расстройств сна — 12,5%, прочую связанную со сном тематику — 2,5% (табл. 3). В среднем (см. табл. 1) в сборниках материалов конференций публиковалось 89 (от 62 до 112) тезисов, цифровой материал присутствовал в 83,2% (от 77,1 до 91,3%) тезисов, статистическая обработка — примерно в каждом третьем (в среднем 32,5%; от 21,1 до 51,3%) сообщении. Распределение показателей сборников по годам и общий объем в условных печатных листах представлены в табл. 1.

Общая сомнология. Раздел включал фундаментальные теоретические и экспериментальные работы, посвященные: нейрофизиологическим и нейрохимическим исследованиям состояния сна; формированию цикла сон—бодрствование в фило- и онтогенезе позвоночных; современным методам исследования сна животных и человека; изучению деятельности вегетативной нервной системы во время сна; эффектам депривации сна животных и человека; исследованиям психической активности во сне; хронобиологическим аспектам состояния сна; особенностям сна в разные периоды жизни человека. Широта затрагиваемых проблем обусловлена тем,

Таблица 1. Наукометрические показатели сборников тезисов всероссийских конференций «Актуальные проблемы сомнологии» I—X (1998—2016)

Конференция, № (год)	Страна, n	Регион РФ, n	Количество тезисов, n	Цифровой материал, %	Статистическая обработка, %	Количество страниц (усл. п.л.), n
I (1998)	3	16	95	86,3	21,1	112 (11,97)
II (2000)	6	11	101	81,2	35,6	113 (12,07)
III (2002)*	9	16	93	86,0	22,6	120 (6,97)
IV (2004)	7	8	62	87,1	35,5	72 (7,69)
V (2006)	4	14	80	91,3	33,8	156 (16,66)
VI (2008)*	9	13	99	83,8	24,2	112 (6,51)
VII (2010)	5	15	75	81,3	36,0	88 (9,40)
VIII (2012)	5	16	88	79,5	51,3	98 (10,47)
IX (2014)	6	14	83	77,1	28,9	130 (7,55)
X (2016)	5	21	112	78,6	35,7	150 (8,71)
$M \pm \sigma$ (95% ДИ)	6* (4,49—7,3)	14* (11,9—16,9)	89* (78,4—99,1)	83,2 \pm 4,5 (80,0—86,4)	32,5 \pm 8,9 (26,1; 38,8)	9,8 \pm 3,1 (7,5—12,0)

Примечание. * — конференции, проведенные в Санкт-Петербурге; * — округленное среднее значение; усл. п.л. — условные печатные листы.

Таблица 2. Учреждения авторов тезисов всероссийских конференций «Актуальные вопросы сомнологии» I—X (1998—2016)

Конференция, № (год)	НИИ	Медицинский вуз	ГИДУВ	МО (ЛПУ)	Прочие вузы	Прочие учреждения
I (1998)	7	12	3	5	2	—
II (2000)	12	12	3	11	4	1
III (2002)	24	15	1	10	6	1
IV (2004)	10	9	1	7	5	1
V (2006)	12	9	1	12	7	2
VI (2008)	14	11	—	9	12	3
VII (2010)	15	10	1	14	10	2
VIII (2012)	16	12	1	18	10	2
IX (2014)	20	14	1	13	8	1
X (2016)	29	13	2	26	8	7
Округленное среднее значение (95% ДИ)	16 (11,1—20,6)	12 (10,3—13,1)	1 (0,7—2,1)	13 (8,2—16,8)	7 (5,0—9,38)	2 (0,6—3,4)

Примечание. НИИ — Научно-исследовательский институт; ГИДУВ — Государственный институт для усовершенствования врачей; ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение; МО — медицинские организации.

Таблица 3. Тематическая структура тезисов всероссийских конференций «Актуальные вопросы сомнологии» I—X (1998—2016)

Конференция, № (год)	Общая сомнология, n (%)	Клиническая сомнология, n (%)	Медицина сна, n (%)	Лечение нарушений сна, n (%)	Прочее, n (%)
I (1998)	12 (12,6)	22 (23,2)	45 (47,4)	12 (12,6)	4 (4,2)
II (2000)	17 (16,8)	24 (23,8)	44 (43,6)	13 (12,8)	3 (3,0)
III (2002)	30 (32,3)	22 (23,7)	29 (31,2)	11 (11,8)	1 (1,0)
IV (2004)	20 (32,3)	15 (24,2)	15 (24,2)	9 (14,5)	3 (4,8)
V (2006)	22 (27,5)	25 (31,3)	19 (23,7)	14 (17,5)	—
VI (2008)	44 (44,4)	18 (18,2)	27 (27,3)	8 (8,1)	2 (2,0)
VII (2010)	19 (25,3)	22 (29,4)	25 (33,3)	8 (10,7)	1 (1,3)
VIII (2012)	20 (22,7)	22 (25,0)	33 (37,5)	13 (14,8)	—
IX (2014)	18 (21,7)	28 (33,7)	28 (33,7)	8 (9,7)	1 (1,2)
X (2016)	14 (12,5)	37 (33,0)	39 (34,8)	15 (13,4)	7 (6,3)
Округленное среднее значение (95% ДИ)	22 (14,9—28,2)	24 (19,3—27,7)	30 (23,2—37,5)	11 (9,2—13,0)	2 (0,7—3,73)

что в связи с появлением новых методов исследований сна, как свидетельствует В.М. Ковальзон [1], «ситуация в экспериментальном изучении сна изменяется настолько стремительно, что уже сейчас требуются уточнения и даже, порой, пересмотр в отношении ряда положений, еще несколько лет назад, казалось, не вызывавших сомнений», например в вопросах регуляции состояния сон—бодрствование.

Несмотря на такую высокую и разнонаправленную активность ученых в этой области, А.Н. Шеповальников и А.Ц. Гольбин [8] оценивают возможности и достижения отечественной фундаментальной (общей) сомнологии как «весьма скромные». По их мнению, из отечественных разработок заслуживают внимания исследования реорганизации процессов центральной обработки афферентной импульсации от внутренних органов во время сна (И.Н. Пигарев), влияние белков теплового шока на регуляцию механизмов переключения стадий сна у теплокровных (Ю.Ф. Пастухов), изучение «микроциклов» электрической активности мозга в разные периоды сна

у детей и взрослых, функциональная специализация больших полушарий головного мозга во время глубокого и поверхностного сна (коллектив Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова).

Клиническая сомнология. Центральное место в исследованиях по тематике этого раздела, включающего различные нарушения сна у людей, упомянутые в классификациях расстройств сна, составляют работы по инсомниям, расстройствам дыхания во сне, парасомниям, расстройствам движений во сне, нарушениям сна в детском возрасте. Устойчивый интерес на протяжении 20 лет просматривается к проблемам взаимосвязи нарушений сна со стрессом различных модальностей (в том числе у школьников и студентов), сменной работы у лиц разных профессий (работники умственного труда, медицинские работники, водители и машинисты транспортных средств и др.); к использованию в клинической практике полисомнографии, кардиореспираторного мониторинга, пульсоксиметрии, актигра-

фии; к психологическим и психометрическим исследованиям; к эпидемиологическим разработкам (распространенность нарушений сна в разных регионах России, структура нарушений сна при различных нозологиях, обращаемость к врачам с жалобами на нарушения сна); к вопросам влияния на сон психоактивных веществ (кофе, алкоголь и др.) и электростимуляции различной модальности, гипноза и двигательной активности.

Медицина сна. Эта область изучает особенности возникновения, клиники и лечения патологических состояний, возникающих в период сна; влияние нарушений сна на развитие и динамику болезней человека [9]. В отличие от клинической сомнологии, концепция медицины сна подразумевает изучение не столько самих расстройств сна, сколько влияния, которое они оказывают на здоровье человека в норме и в патологии. Кроме того, в круг интересов медицины сна входит и влияние заболеваний на сон человека, например изучение изменений структуры сна при депрессии или головной боли. Как показал анализ, более $1/2$ (около 51%) объема всех материалов этого раздела составили работы, посвященные сну при неврологических заболеваниях, примерно $1/4$ — при терапевтических заболеваниях (преимущественно болезни сердечно-сосудистой системы, эндокринной сферы и органов дыхания), еще $1/4$ пришлось на прочие расстройства (из них психические и наркологические проблемы — около 8%). Среди патологических состояний особое внимание уделялось синдрому обструктивного апноэ сна, причем число публикаций на эту тему в последние 10 лет возросло в 2 раза (с 19 до 38 статей в период 2008—2016 гг.). Большой интерес для проведения исследований представляли: эпилепсия (и другие судорожные состояния), паркинсонизм, нарушения мозгового кровообращения (инсульты), головные боли, гипертоническая болезнь и инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, депрессивные состояния, невротические (стрессовые) и тревожные расстройства, деменции и шизофрения, ожирение и сахарный диабет.

Лечение нарушений сна. Анализ показал, что для лечения расстройств сна использовался широкий арсенал средств и методов. Самыми обсуждаемыми оказались: фармакотерапия (34,2% статей), использование СИПАП-терапии (18,9%), хирургическое лечение (15,3%), психотерапия (9,9%); на остальные методы пришлось 21,7% статей. Лекарственные средства (преимущественно небензодиазепиновые и растительные препараты, биологически активные добавки) достоверно чаще описывались в материалах конференций 1998—2006 гг. (48,4% против 14,9%; $\chi^2=13,543$; $df=1$; $p<0,001$), СИПАП-терапия, напротив, стала чаще упоминаться в материалах последних конференций (2008—2016 гг.) (9,3% против 31,9%; $\chi^2=8,975$; $df=1$; $p=0,002$), также в последние

годы повысился интерес к вопросам психотерапии расстройств сна, в частности инсомнии (4,7% против 17,0%; $\chi^2=6,102$; $df=1$; $p=0,01$). Следует отметить, что как отражение работающей системы помощи больным с нарушениями сна в программе последних конференций появились материалы исследований, стремящихся обобщить и систематизировать результаты лечения (проблемы неадекватного хирургического лечения апноэ сна, использования внутриротовых аппликаторов и др.). Большое внимание стало уделяться вопросам приверженности к различным методам терапии (СИПАП, ротовые аппликаторы) и использованию комплексного подхода в лечении расстройств сна.

Среди *прочих исследований* в области сомнологии и медицины сна, отраженных в сборниках тезисов 10 конференций, следует отметить исторические и философские сообщения, образовательные и организационные работы. В частности, еще на первой конференции (1998) обсуждалась проблема создания центров клинических и фундаментальных исследований сна с разработкой критериев и стандартов их лицензирования и аккредитации с целью развития этой области знаний в России. Уже тогда производилось обобщение опыта деятельности первых сомнологических центров, открытых в Москве в 1991—1997 гг.

Особое место в сообщениях (2008, 2014, 2016 гг.) было посвящено анализу научного наследия А.М. Вейна, И.Г. Кармановой, Я.И. Левина как ярких деятелей сомнологии и медицины сна в России.

Среди современных и перспективных направлений организационных исследований в сомнологии следует отметить использование и развитие информационных порталов, социальных сетей и другой IT-технологии как платформ для обучения, консультаций, лечения и профилактики расстройств сна, чему было посвящено значительное число работ в сборнике материалов последней конференции, прошедшей в 2016 г.

Обсуждение

Исследования сна в России имеют давние и славные традиции. М.М. Манасейна в 1894 г. опубликовала результаты первых в мире опытов по депривации сна животных. В зарубежных изданиях регулярно цитируются работы Л.М. Мухаметова, открывшего однополушарный сон дельфинов в 1975 г. Известные научные школы, занимавшиеся изучением сна с фундаментальных и клинических позиций, были созданы И.Г. Кармановой в Санкт-Петербурге и А.М. Вейном в Москве.

Неудивительно, что вопросы сна продолжают привлекать внимание российских исследователей и в наше время. Подтверждением этому является стабильность числа опубликованных тезисов научных

работ за годы проведения конференций. При этом следует отметить постоянную высокую насыщенность тезисов фактологическим (цифровым) материалом, отсутствие декларативных и обзорных публикаций, что является косвенным отражением качества работ.

Несмотря на несоизмеримое финансирование научной деятельности в области сомнологии в России по сравнению с североамериканскими или европейскими лабораториями, тематика представляемых на конференциях исследований соответствует основным мировым тенденциям в этой области. Так, например, популярное направление изучения клеточных механизмов регуляции сна, одним из результатов которого явилась предложенная в 2005 г. Клиффордом Сейпером модель чередования быстрого и медленного сна, в материалах конференций в нашей стране было представлено работами коллектива А.А. Бурикова (Ростов-на-Дону). Очень популярна в эти же годы в клинической сомнологии тема влияния соннозависимых нарушений дыхания на показатели здоровья была отражена в тезисах работ И.М. Воронина (Тамбов), И.М. Мадаевой (Иркутск), А.Л. Бабака (Москва) и др.

В последние годы акцент внимания сомнологов-клиницистов сместился в область изучения расстройств сна при дегенеративных заболеваниях. Это может быть связано как с открытием в 2013 г. лимфатической мозговой системы, очистительная активность которой увеличивается именно во время сна, так и с общим старением населения нашей планеты. Соответственно, в последние годы увеличилось число работ, посвященных возрастзависимым расстройствам сна (коллективы Ю.Ф. Пастухова из Санкт-Петербурга и О.С. Левина из Москвы). Успехи генетических исследований последних лет, увенчавшиеся присуждением группе ученых Нобелевской премии по физиологии и медицине за «клеточные часы», представлены в тезисах работ коллектива Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии под руководством В.Б. Дорохова.

Наукометрические исследования в области сомнологии проводятся достаточно редко, так что прямое сопоставление данных настоящего исследования с результатами зарубежных является затруднительным. При поиске литературы по библиометрическим исследованиям в этой области были найдены лишь 4 работы [10–13], 3 из которых посвящены проблеме синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и 1 — инсомнии. Согласно данным этих работ, отмечается трехкратный рост публикаций по нарушениям дыхания во сне (СОАС) и клинической неврологии за 16–20 лет (более 10% всех статей по сомнологии). Схожая ситуация наблюдается в области СОАС у детей при анализе журнальных баз дан-

ных, входящих в MedLine, Web of Science, Scopus за 38 лет (1972–2010 гг.). Анализ публикаций по проблеме инсомнии свидетельствует об экспоненциальном росте их числа за последние 20 лет (с 1994 г.) — на 10% ежегодно. Большинство работ фокусируется на нарушениях сна при депрессиях, диагностических опросниках, полисомнографии и лечении (использование гипнотиков и седативных средств). Как и в настоящем анализе, в одном из исследований [12] констатируется уменьшение числа опубликованных работ по фармакотерапии расстройств сна и ее побочных эффектах при росте интереса к психотерапии (когнитивно-поведенческой терапии) в качестве альтернативы лечению инсомнии. В целом можно сделать вывод, что представленные нами данные по наиболее востребованной проблематике клинической сомнологии (СОАС и инсомнии) отражают мировые тенденции в этой области.

В отношении анализируемых сборников следует отметить, что требования к тезисам на протяжении 20 лет оставались практически неизменными по объему, оформлению и тематике. Отбор и рецензирование проводились по единой методологии и одной командой организаторов.

Ограничениями настоящей работы является некоторая субъективность при отнесении публикации к разделу клиническая сомнология или медицина сна, в первую очередь за счет тесных межпредметных связей, возникающих на всех этапах планирования, проведения, анализа и оформления материалов исследования. Если тезисы по общей сомнологии базировались преимущественно на результатах экспериментов на животных, то работы по клинической сомнологии и медицины сна зачастую описывали аспекты, относящиеся и к одному, и к другому разделам сомнологии, включая частично и вопросы лечения расстройств сна. Это создавало известные трудности в дифференциации ряда работ.

Таким образом, проведенный наукометрический анализ позволил оценить интерес отечественных исследователей к проблемам сомнологии и медицины сна. Выявлены творческие коллективы, научные направления и темы, их стабильность и сменяемость в течение последних 20 лет. Работы в целом соответствуют приличному отечественному уровню научных публикаций, а обозначенный всероссийский статус конференций может быть заменен на международный. Можно надеяться, что конференция «Актуальные проблемы сомнологии» не затеряется в современной череде конгрессов и форумов по вопросам сна.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ковальзон В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна. В кн.: Полуэктов М.Г., Аристакесян Е.А., Бузунов Р.В., Ватаев С.И., Голенков А.В., Гольбин А.Ц., Завалко И.М., Ковальзон В.М., Колесникова Л.И., Корабельникова Е.А., Левин О.С., Литвин А.Ю., Ляшенко Е.А., Мадеева И.М., Михайлов В.А., Мустафаев Д.М., Оганесян Г.А., Пальман А.Д., Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. *Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина*. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2016. [Kovalzon VM. Neurophysiology and neurochemistry of sleep. In: Poluektov MG, Aristakesyan EA, Buzunov RV, Vataev SI, Golenkov AV, Gol'bin ATs, Zavalko IM, Koval'zon VM, Kolesnikova LI, Korabel'nikova EA, Levin OS, Litvin AYu, Lyashenko EA, Madaeva IM, Mikhailov VA, Mustafaev DM, Oganesyans GA, Pal'man AD, Pigarev IN, Pigareva ML. *Somnologia i medicina sna. Natsional'noe rukovodstvo pamyati AM. Veina i YaI. Levina*. Pod red. Poluektov M.G. M.: Medforum; 2016. (In Russ.)].
- Левин Я.И. Нейрофизиологические, нейрохимические, вегетативные и хронобиологические основы медицины сна. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2011;97(4):388-402. [Levin YaI. Neurophysiological, neurochemical, autonomous and chronobiological basics of sleep medicine. *Ross Fiziol Zh im I.M. Sechenova*. 2011;97(4):388-402. (In Russ.)].
- Полуэктов М.Г. Сомнология и медицина сна в России. *Физиология человека*. 2013;39(6):5-12. [Poluektov MG. Somnology and sleep medicine in Russia. *Human Physiology [Internet]*. Pleiades Publishing Ltd; 2013;39(6):567-567. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/s0362119713060091>
- Голенков А.В., Николаев Е.Л. Наукометрический анализ материалов I—IV съездов психиатров, наркологов и психотерапевтов Чувашии. *Психическое здоровье*. 2015;10(113):45-49. [Golenkov AV, Nikolaev EL. Naukometricheskii analiz materialov I—IV s'ezdov psikiatrov, narkologov i psikhoterapevtov Chuvashii. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2015;10(113):45-49. (In Russ.)].
- Ивушкин А.А., Немцов А.В. Наукометрический анализ материалов российского и европейского съезда психиатров. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(8):63-67. [Ivushkin AA, Nemtsov AV. Scientometric analysis of materials of Russian and European congresses of psychiatrists. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109(8):63-67. (In Russ.)].
- Оганов Р.Г., Трущелев С.А. Наукометрические подходы к анализу результатов научно-исследовательской деятельности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(2):90-95. [Oganov RG, Trushchelev SA. Naukometricheskie podkhody k analizu rezul'tatov nauchno-issledovatel'skoi deyatel'nosti. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012;11(2):90-95. (In Russ.)].
- Трубников В.С., Туральчук К.А. Проектирование системы сбора, анализа и визуализации наукометрических данных. *Проблемы современной науки и образования*. 2015;6(36):58-63. [Trubnikov VS, Tural'chuk KA. Proektirovanie sistemy sbora, analiza i vizualizatsii naukometricheskikh dannykh. *Problemy sovremennoi nauki i obrazovaniya*. 2015;6(36):58-63. (In Russ.)].
- Шеповальников А.Н., Гольбин А.Ц. *Сомнология в России*. VIII Всероссийская конференция «Актуальные вопросы сомнологии» памяти акад. РАЕН проф. Я.И. Левина (тезисы докладов). М. 2012. [Shepoval'nikov AN, Gol'bin ATs. *Somnologia v Rossii*. VIII Vserossiiskaya konferentsiya «Aktual'nye voprosy somnologii» pamyati akad. RAEN prof. Ya.I. Levina (tezisy dokladov). M. 2012. (In Russ.)].
- Вейн А.М. Медицина сна. *Терапевтический архив*. 1992;10:4-6. [Vein AM. Medicina sna. *Therapeutic archive*. 1992;10:4-6. (In Russ.)].
- Gouveia CJ, Qureshi HA, Kern RC, Shintani SS. National Institutes of Health Funding for Obstructive Sleep Apnea: An Opportunity for Otolaryngologists. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;153(4):671-678. <https://doi.org/10.1177/0194599815589584>
- Huamaní C, Rey de Castro J, González-Alcaide G, Polesel DN, Tufik S, Andersen ML. Scientific research in obstructive sleep apnea syndrome: bibliometric analysis in SCOPUS. 1991—2012. *Sleep Breath*. 2015;19(1):109-114. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-0969-x>
- Huang CP. Bibliometric analysis of obstructive sleep apnea research trends. *J Chin Med Assoc*. 2009;72(3):117-123. [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(09\)70036-X](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(09)70036-X)
- Ma Y, Dong M, Mita C, Sun S, Peng CK, Yang AC. Publication analysis on insomnia: how much has been done in the past two decades? *Sleep Med*. 2015;16(7):820-826. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.028>



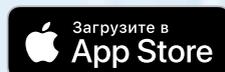
Уважаемые читатели!

*Не забудьте подписаться на
«Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова»*

Мы можем предложить Вам несколько способов оформления подписки:

- на сайте нашего издательства: www.mediasphera.ru
- в интернет-магазине нашего издательства: www.e-shop.mediasphera.ru
(здесь Вы можете подписаться и на PDF версию журнала)
- непосредственно в издательстве
- в любом отделении Почты России
- через альтернативные подписные агентства

Также наши журналы представлены в интернет-магазинах



нужно всего лишь набрать в поисковике магазина запрос - Media Sfera

*Оформите полугодовую подписку - получите дополнительно бесплатный доступ
к электронной версии журнала*

Подписная компания проводится в следующие сроки:

- | | |
|---|--|
| • на сайте и в издательстве: | • через отделение Почты России: |
| I полугодие - с 1 сентября по 31 марта | I полугодие - с 1 сентября по 15 декабря |
| II полугодие - с 1 апреля по 31 августа | II полугодие - с 1 апреля по 15 июня |

На «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» можно подписаться как отдельно, так и в комплекте с тематическими спецвыпусками по каталогу Агентства «Роспечать».

Подписные индексы: **70531** (частные лица), **70528** (организации).

Отдел распространения и подписки: **8 (495) 482 4329**

Ждем Вас в числе наших подписчиков!

ОТКРОЙТЕ ГЛАЗА
на правильный

СОН



Реклама

- Сокращает время засыпания^{1,2}
- Повышает длительность и качество сна^{1,2}
- Легкое пробуждение^{3,4}
- Не изменяет фазы сна^{1,2}
- Без признаков «синдрома отмены»^{3,4}
- Разрешен при беременности¹

Применять за 15-30 минут до сна¹

obv pharm

1. Инструкция препарата Реслип®. 2. Шакирова Н.И. Доксиламин как перспективное средство лечения инсомнии в пожилом и старческом возрасте. Consilium Medicum//Справочник поликлинического врача. - 2007, т.5, №3. 3. Schadeck B., Chelly M., Amsellem D., et al. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia // Sep. Hop. Paris, 1996, Vol 72, № 13-14, P. 428-439. 4. Левин Я.И. Доксиламин и инсомния // Consilium medicum, 2006, Том 8, №8, С.114-115. Регистрационный номер: ЛП-001991 Информация для специалистов здравоохранения

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ У СПЕЦИАЛИСТА